

Rec'd PCT/PTO 08 JUL 2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP03/00117

REC'D 07 MAR 2003

WIPO 09.01.03 PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 1月 9日

出願番号

Application Number:

特願2002-002396

[ST.10/C]:

[JP2002-002396]

出願人

Applicant(s):

科学技術振興事業団

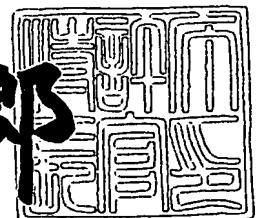
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

2003年 2月18日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3008064

【書類名】 特許願

【整理番号】 13-347

【提出日】 平成14年 1月 9日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 24/08
G01N 33/15

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市神奈川区新子安 1-2-2-C903

【氏名】 古久保 哲朗

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市中区本牧原 21-4-106

【氏名】 白川 昌宏

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県鶴見区鶴見中央 5-31-24 エミナース・
リベス・ヒルス 404

【氏名】 ジェレミー・ロビン・ハワード・ティム

【特許出願人】

【識別番号】 396020800

【氏名又は名称】 科学技術振興事業団

【代表者】 沖村 憲樹

【代理人】

【識別番号】 100107984

【弁理士】

【氏名又は名称】 廣田 雅紀

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044347

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0013099

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 遺伝子発現のモニタリング方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 NMRシグナルに変化を与えNMRによって計測可能な分子の蓄積量を、外来基質を添加することなく、NMRにより測定することを特徴とする所定遺伝子の発現のモニタリング方法。

【請求項2】 NMRシグナルに変化を与えNMRによって計測可能な分子が、ポリリン酸であることを特徴とする請求項1記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法。

【請求項3】 ポリリン酸が、所定遺伝子の下流に連結されたポリリン酸合成酵素遺伝子の発現により産生されるポリリン酸であることを特徴とする請求項2記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法。

【請求項4】 ポリリン酸が、所定遺伝子の下流にインフレイムで連結されたポリリン酸合成酵素遺伝子の発現により産生されるポリリン酸であることを特徴とする請求項2記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法。

【請求項5】 NMRシグナルに変化を与えNMRによって計測可能な分子が、チトクローム類であることを特徴とする請求項1記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法。

【請求項6】 NMRによる測定が、NMRによる非破壊的な測定であることを特徴とする請求項1～5のいずれか記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法。

【請求項7】 所定遺伝子の発現をリアルタイムでモニターすることを特徴とする請求項1～6のいずれか記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法。

【請求項8】 所定遺伝子の細胞内、組織内又は器官内の発現量を検出することを特徴とする請求項1～7のいずれか記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法。

【請求項9】 所定遺伝子が、基本転写因子の標的遺伝子であることを特徴とする請求項1～8のいずれか記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法。

【請求項10】 請求項1～9のいずれか記載の所定遺伝子の発現のモニタ

リング方法を用いることを特徴とする各種薬剤のスクリーニング方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、NMRを用いた遺伝子発現の非破壊的なモニタリング方法、及び該モニタリング方法を利用した各種薬剤のスクリーニング方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

真核細胞における遺伝子発現がいかなる原理によって制御されているのかを物質レベルで理解することは、現代生物学において最も重要な研究課題の一つであるとされている。R. Roederが初めて試験管内転写反応に成功して以来約20年が経過したが、この間、インビトロ転写系を用いた膨大な実験が世界中で行われ、本発明者らによる基本転写因子TFIIDの精製・クローニングなど、個々の要素に関する数々の知見が得られている。しかしながらこうして得られた知見を生体系に適用しようとするると未だに次々と理解できない現象が観察される。これは生体内では個々の要素がばらばらに存在するのではなく、あるシステムの一員として協調的に機能しているためであると推察される。この生体内制御システムを正しく理解するためには、試験管内実験系のみでは不十分であり、より良い生体内実験系の開発が必要不可欠であるとされている。

【0003】

従来、外来基質を必要とする β -ガラクトシダーゼやルシフェラーゼ、あるいは自己発光するGFPなどがレポーター遺伝子として開発され、様々な局面で有用な情報をもたらしてきたが、多くの場合その適用は透明な生物に限られ、動物の深部組織のような不透明試料には適用できなかった。一方、不透明試料の場合、磁気共鳴を利用した外来遺伝子の高感度イメージング法(MRI)として、トランスフェリンレセプター及び β -ガラクトシダーゼをレポーター遺伝子として用いる方法が知られているが、いずれも特殊な基質のデリバリーが必要である。例えば前者の場合はMIONと呼ばれる酸化鉄を含む微粒子をトランスフェリンと融合させる必要があり、後者の場合はEgadMeと呼ばれるガラクトピラノ

シル環を含むガドリニウムイオン錯体の合成が必要である。さらにこれらの基質は生体内に一旦蓄積されれば容易には分解されず、遺伝子の発現量をリアルタイムでモニターするには適当ではない。また、組織切片を作製するインサイチュハイブリダイゼーションのような極めて高い解像度を有する方法も知られているが、3万種類ともいわれる高等真核生物の遺伝子全てについて、夥しい数の組織切片を作製し、それらの発現を細胞レベルで調べ、コンピューター上で再構築することは現実的に不可能である。ゼブラフィッシュや線虫のように透明な体を持つ極く少数の例外を除けば、既存の方法により遺伝子発現を詳細に調べようとすれば、個体を切り刻むしかないのが実状である。その一方で、発生段階や中枢神経系で働く遺伝子の多くは極めて短時間に発現がオン・オフするため、組織切片による解析すら極めて困難である。したがって、whole body micro-imagingの手法は今後ますます重要になると考えられる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

ゲノムプロジェクトの進展に伴い、多くの生物種において塩基配列が続々と決定されているが、遺伝子機能の解析にはその発現プロファイルが最も重要な情報である。プロモーター領域の構造が各遺伝子の位置を特定する上で必要不可欠であることは当然のこととして、それが同時に下流にコードされる蛋白質の機能を特定する上でも極めて貴重な情報をもたらすことはあまり知られていない。同一の事象に関与する複数の遺伝子が同一の細胞で発現するのは当然のことであるにもかかわらず実際にこの種の情報が機能特定の際に利用されるケースが少ないのは、細胞レベルでその発現が詳しく調べられている遺伝子がゲノム全体から見ればごく僅かにすぎないためである。従って今後できるだけ多くの遺伝子について細胞レベルでの発現データを収集し、発現プロファイルのデータベースを構築していくことは生体システムを理解する上で必要不可欠である。

【0005】

前述したように、動物の深部組織のような不透明試料の場合、トランスフェリンレセプターや β -ガラクトシダーゼ遺伝子を用い、MRIで測定する方法が知られているが、いずれも特殊な基質を用いる必要があり、これらの基質は生体内

に蓄積され、分解が遅いことから、遺伝子の発現量をリアルタイムにモニターするには適当ではなく、また全ての細胞に均等に基質を分配することは事実上極めて困難であり、その他、深部組織にも対応できる非破壊計測法として、 μ PET (micro-positron emission tomography) やSPECT (single-photon emission computed tomography) 等も知られているが、解像度がmmレベルであり、一細胞を可視化するには未だ不十分であり、汎用性の高いインピボにおける可視化技術の開発が必要とされていた。

【0006】

本発明の課題は、遺伝子機能の解析における最も重要な発現プロファイル情報を安全かつ簡便に得ることができる技術、すなわち、遺伝子の発現量をリアルタイムにモニターすることができ、深部組織にも対応できるなど汎用性の高いインピボにおける非破壊的かつ高解像度の可視化技術を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

プロモーター構造が遺伝子の開始位置を決定する上で重要であり、ゲノム上の遺伝子が転写される際には、核内構造の変化、染色体構造の変化、DNA構造の変化など試験管内転写反応だけでは再現できない多段階の反応が連続して起こると考えられている。他方、出芽酵母はわずか6000個の遺伝子しかもたない単純な単細胞生物であるにもかかわらず、ヒトとほぼ同等の転写装置を備えており、情報発現系の観点から生体システムを理解するためには現在最も魅力的なモデル生物であるといわれている。この出芽酵母において、最近、ポリリン酸合成系に関与する一群の遺伝子(PHM遺伝子)が、真核生物としては初めて同定された(Molecular Biology of the Cell, Vol.11, 4309-4321, 2000)。

【0008】

出芽酵母においては、培地中のリン酸濃度の低下に伴い転写因子 PHO4 が高リン酸化状態から低リン酸化状態へと移行し、その結果 PHO4 の核内蓄積量が増加してリン酸代謝に関わる一連の標的遺伝子群を活性化することが知られている。ポリリン酸合成酵素PHM1～4は PHO4 の標的遺伝子候補として単離されたものであるが、その後の解析からこれらは互いによく似た膜蛋白質をコード

していること、並びにその欠損株においてはいずれもポリリン酸の蓄積量が低下することが示された。特に $phm1\Delta phm2\Delta$ 二重変異株、 $phm3\Delta$ 株、 $phm4\Delta$ 株においてはポリリン酸の蓄積が全く見られなくなる。これらのことは、PHM1～4 遺伝子が液胞内もしくは膜上において機能すると考えられるポリリン酸合成酵素のサブユニットをコードする可能性を強く示唆している。本発明者らは、全ての生物に著量蓄積することが知られているポリリン酸を ^{31}P -NMRによって直接計測すること、あるいはポリリン酸に吸着する鉄イオンの周囲の水に与える影響を ^1H -NMRにより間接的に計測することにより、上記出芽酵母のポリリン酸合成酵素 (PHM) 遺伝子がレポーター遺伝子として使用しうるのではと考え、PHM遺伝子を培地条件や外界刺激等にレスポンスするプロモーターの下流に組み込んだプラスミドを構築し、出芽酵母のPHM欠損株に導入し、 ^{31}P -NMR及び ^1H -NMRにより細胞内のポリリン酸の発現量を非破壊的かつリアルタイムに計測したところ、発現レベルに応じて酵母細胞内のポリリン酸の蓄積量が変化することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち本発明は、NMRシグナルに変化を与えNMRによって計測可能な分子の蓄積量を、外来基質を添加することなく、NMRにより測定することを特徴とする所定遺伝子の発現のモニタリング方法（請求項1）や、NMRシグナルに変化を与えNMRによって計測可能な分子が、ポリリン酸であることを特徴とする請求項1記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法（請求項2）や、ポリリン酸が、所定遺伝子の下流に連結されたポリリン酸合成酵素遺伝子の発現により産生されるポリリン酸であることを特徴とする請求項2記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法（請求項3）や、ポリリン酸が、所定遺伝子の下流にインフレイムで連結されたポリリン酸合成酵素遺伝子の発現により産生されるポリリン酸であることを特徴とする請求項2記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法（請求項4）や、NMRシグナルに変化を与えNMRによって計測可能な分子が、チトクローム類であることを特徴とする請求項1記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法（請求項5）や、NMRによる測定が、NMRによる非破壊的な測定であることを特徴とする請求項1～5のいずれか記載の所定遺伝子の発現の

モニタリング方法（請求項6）や、所定遺伝子の発現をリアルタイムでモニターすることを特徴とする請求項1～6のいずれか記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法（請求項7）や、所定遺伝子の細胞内、組織内又は器官内の発現量を検出することを特徴とする請求項1～7のいずれか記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法（請求項8）や、所定遺伝子が、基本転写因子の標的遺伝子であることを特徴とする請求項1～8のいずれか記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法（請求項9）に関する。

【0010】

また本発明は、請求項1～9のいずれか記載の所定遺伝子の発現のモニタリング方法を用いることを特徴とする各種薬剤のスクリーニング方法（請求項10）に関する。

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明の所定遺伝子の発現のモニタリング方法としては、NMRシグナルに変化を与えることにより、NMRによって計測可能な分子の蓄積量を、外来基質を添加することなく、NMRにより測定するモニタリング方法であれば特に制限されるものではなく、かかるNMRシグナルに変化を与えてNMRによって計測可能な分子としては、原子核を構成する個々の核子の軌道モーメントと核子のスピンモーメントから合成された核種に固有の磁気モーメントをもち、電磁波を照射すると共鳴吸収が観測される核種を有する分子であればどのようなものでもよく、具体的にはポリリン酸の他、各種チトクローム類、フェリチン等の分子内に鉄原子を有するヘム蛋白質を好適に例示することができる。

【0012】

全ての生物に著量蓄積し、 ^{31}P -NMRによって直接計測することができる上記ポリリン酸としては、所定遺伝子の下流に連結されたポリリン酸合成酵素遺伝子、例えば、出芽酵母のPHM遺伝子、特にPHM1～4遺伝子をレポーター遺伝子として用い、その発現により産生されるポリリン酸を具体的に例示することができるが、リアルタイムで測定する場合には所定遺伝子の下流にインフレイムで連結されたポリリン酸合成酵素遺伝子を用いることが好ましい。ポリリン酸の

ポリマーサイズとしてはこの方法により蓄積するポリリン酸のポリマーサイズは NMR の検出範囲内にある平均鎖長 50 mer 以下、特に ^{31}P -NMR において感度が最も高いと考えられる 10 mer 程度が好ましく、ポリマーサイズは細胞破碎液をポリアクリルアミドゲル電気泳動にかけた後トルイジンブルーで染色することによって確認することができる。また、ポリリン酸に由来する NMR シグナルは核酸のシグナルに干渉されることなく独立に測定することができる。PHM 1~5 遺伝子の塩基配列及び PHM 1~5 のアミノ酸配列を配列番号 1~10 に示す。上記ポリリン酸合成酵素としては、細胞内でポリリン酸を産生しうる酵素であれば特に制限されず、上記出芽酵母の PHM の他、原核生物由来の PPK (ポリリン酸キナーゼ)、あるいはこれらのファンクショナル (機能) ホモログやオルソログを使用することができる。

【0013】

上記各種チトクローム類としては、チトクローム b、 c_1 、c、 a_3 のほか、チトクローム c オキシダーゼやチトクローム P450、チトクローム b-559、b-563 を挙げることができるが、NMR による計測感度からしてチトクローム b-5 が好ましい。参考までに、ラット由来のチトクローム b-5 の遺伝子の塩基配列を配列番号 11、そのアミノ酸配列を配列番号 12 として、酵母由来のチトクローム b-5 の遺伝子の塩基配列を配列番号 13、そのアミノ酸配列を配列番号 14 として、それぞれ示す。その他、分子内に鉄原子を有するヘム蛋白質としては、フェリチン、ヘモグロビン、カタラーゼ、ペルオキシダーゼなどを挙げることができる。これらヘム蛋白質は、所定遺伝子の下流にインフレイムでヘム蛋白質遺伝子を連結することにより発現させることができることから、ヘム蛋白質遺伝子自体がレポーター遺伝子となる。

【0014】

本発明の所定遺伝子の発現のモニタリング方法における所定遺伝子としては特に制限されるものではないが、遺伝子機能の解析における最も重要な発現プロファイル情報を得、その発現機構を解析する目的等からして、TFIID サブユニット (TAF) 等の基本転写因子の標的遺伝子、すなわち基本転写因子が標的とし、その発現を支配する遺伝子、例えば、RPS5 遺伝子、HIS4 遺伝子、TU

B 2 遺伝子等を挙げることができる。

【0015】

本発明の所定遺伝子の発現のモニタリング方法においては、所定遺伝子の細胞内、組織内又は器官内の発現量を検出するために、動物の深部組織のような不透明部位における所定遺伝子の発現を非破壊的に測定する方法や、所定遺伝子の発現をリアルタイムでモニターする方法が好ましい。本発明の所定遺伝子の発現のモニタリング方法を実施するには、上記出芽酵母のPHM遺伝子をレポーター遺伝子として用いる方法の他に、例えば大腸菌のPPK（ポリリン酸キナーゼ）遺伝子を所定のプロモーターの下流に連結し、NMRにより蓄積したポリリン酸量を測定する方法を挙げることができる。この大腸菌を用いる場合、真核細胞の合成系とは異なり、PPKは1ステップでATPからポリリン酸を合成することができる。また、動物細胞のもつポリリン酸合成系の遺伝子群をレポーター遺伝子として用いることも可能である。

【0016】

本発明の各種薬剤、例えば所定遺伝子の発現を調節するプロモーターを標的とした各種薬剤のスクリーニング方法としては、上述の本発明の所定遺伝子の発現のモニタリング方法を用いるスクリーニング方法であれば特に制限されるものではなく、例えば、NMRシグナルに変化を与えNMRによって計測可能な分子を発現又は蓄積している細胞や組織と、被検薬剤とをインビトロで接触させ、NMRにより所定遺伝子の発現量を測定し、被検薬剤のない対照における所定遺伝子の発現量と比較・評価することにより、所定遺伝子の翻訳産物である所定蛋白質の発現を抑制又は促進する各種薬剤をスクリーニングすることができる。このような候補薬剤としては、AIDS、白血病、癌等のウイルス発癌などの治療用薬剤を挙げることができる。

【0017】

本発明の所定遺伝子の発現のモニタリング方法や各種薬剤のスクリーニング方法において用いられるNMR装置としては、NMRシグナルに変化を与えNMRによって計測可能な分子を測定しうるものであれば特に制限されないが、微生物のみならずマウス等の動物や植物に適用しうるように、大口径プローブにおいて

も高分解能が達成できるようにプローブ部分が改良されたNMR装置や磁場勾配アンプが改善されたNMR装置が好ましい。

【0018】

【実施例】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの例示に限定されるものではない。

【0019】

出芽酵母 (*S.cerevisiae*) の野生株と p h m 4 ノックアウト株とを Y P D 培地 (Bacto yeast extract [1% w/v]、Bacto peptone [2% w/v]、Glucose [2% w/v]) で生育させ、得られた細胞集団のリン (^{31}P) NMR スペクトルを NMR システム (ブルカー社製 D R X - 5 0 0) を使用して測定した。文献値を参考にしてシグナルの帰属を行った結果、細胞内の無機リン酸 (orthophosphate)、ポリリン酸の末端部 (polyphosphate ends)、ポリリン酸 (polyphosphates) の内部に相当するシグナルをそれぞれ同定した。結果を図 1 に示す。図 1 から明らかなように、野生型の酵母細胞では殆どのリン酸がポリリン酸として蓄えられていることがわかる。しかし p h m 4 ノックアウト株においてはポリリン酸が完全に消失していた。

【0020】

NMR 測定管に細胞を詰めた後、 ^{31}P -NMR による 1 次元イメージング (1 次元プロファイル) を取ってみた。結果を図 2 に示す。図 2 から明らかなように、ポリリン酸の内部/ポリリン酸の末端部/無機リン酸のいずれのシグナルを利用してもプロファイルをとることができた。これは細胞内のポリリン酸をイメージングすることが可能であることを示す。一方、よく使われる ^1H (水素原子核) -M R I の手法による水に由来するシグナルを利用した 1 次元プロファイルでは細胞が詰まった部分と懸濁液の部分を区別することができないことがわかった。

【0021】

p h m 4 ノックアウト株に対して、G A L 1 プロモーターの下流に P H M 4 遺伝子を連結したプラスミドを形質転換した。最小合成培地上で形質転換体を選抜

した後、Y P G培地 (Bacto yeast extract [1% w/v]、Bacto pepton [2% w/v]、Galactose [2% w/v]) で生育させ、P H M 4 遺伝子の発現を誘導した。発現誘導後の形質転換体について、図1と同様の方法によりポリリン酸量を測定した。結果を図3に示す。図3から明らかなように、蓄積の回復が認められた。このことから、ポリリン酸の ^{31}P -NMRシグナルによりG A L 1 プロモーターの活性をモニターすることができることがわかった。

【0022】

出芽酵母 (*S.cerevisiae*) の野生株 (図4上段) と p h m 4 ノックアウト株 (図4下段) とをそれぞれ1 mMの FeCl_3 を添加したY P D培地で培養し、得られたコロニーを幅3 mm、厚さ1 mmのアクリル版に塗布し、NMR管に詰め、横からのコロニーの ^1H -NMRによるイメージングを行った。その結果を図4に示す。これらの結果、通常の方法によるイメージングで、両株において同等のシグナルが検出できることがわかった (図4左)。また、上記のコロニーを特殊な技法によりイメージングした結果、ポリリン酸に貯蔵された鉄イオンの効果が強調されることが明らかとなり、野生型では鉄イオンの影響でシグナルが有意に減弱していることがわかった (図4右)。さらに条件を検討することにより、野生株のシグナルを完全に消すことも可能であると考えられる。この測定手法を用いれば、P H M 4 の発現を非常に感度良くモニターすることができる。

【0023】

【発明の効果】

本発明によると、遺伝子機能の解析における最も重要な発現プロファイル情報を安全かつ簡便に得ることができる技術、すなわち、遺伝子の発現量をリアルタイムにモニターすることができ、微生物や細胞のみならず、マウス等の深部組織にも対応できるなど汎用性の高いインピボにおける非破壊的かつ高解像度の可視化技術を提供することができる。

【0024】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION

<120> Method of monitoring gene expression

<130> 13-347

<140>

<141>

<160> 14

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2487

<212> DNA

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(2484)

<400> 1

atg ctg ttt gga gtg aag ttg gct aat gag gtt tat cct cct tgg aag 48

Met Leu Phe Gly Val Lys Leu Ala Asn Glu Val Tyr Pro Pro Trp Lys

1

5

10

15

ggt tct tat att aat tat gag ggc ttg aaa aaa ttc ctg aag gaa gat 96

Gly Ser Tyr Ile Asn Tyr Glu Gly Leu Lys Lys Phe Leu Lys Glu Asp

20

25

30

agc gtg aag gat gga agt aac gat aag aaa gca cgc tgg gac gat tca 144
 Ser Val Lys Asp Gly Ser Asn Asp Lys Lys Ala Arg Trp Asp Asp Ser
 35 40 45

gat gaa tcc aag ttt gtg gaa gag ttg gat aag gaa ctt gaa aaa gtc 192
 Asp Glu Ser Lys Phe Val Glu Glu Leu Asp Lys Glu Leu Glu Lys Val
 50 55 60

tat ggt ttt caa cta aaa aag tac aat aac ttg atg gag aga ttg tcc 240
 Tyr Gly Phe Gln Leu Lys Lys Tyr Asn Asn Leu Met Glu Arg Leu Ser
 65 70 75 80

cat ctg gag aaa caa aca gat acg gaa gca gcc ata aag gcc ttg gac 288
 His Leu Glu Lys Gln Thr Asp Thr Glu Ala Ala Ile Lys Ala Leu Asp
 85 90 95

gct gat gca ttc caa cgt gta ttg gag gaa ctg tta agc gag tct acc 336
 Ala Asp Ala Phe Gln Arg Val Leu Glu Glu Leu Leu Ser Glu Ser Thr
 100 105 110

gaa tta gac aat ttt aag aga ttg aac ttt act ggg ttt gct aag att 384
 Glu Leu Asp Asn Phe Lys Arg Leu Asn Phe Thr Gly Phe Ala Lys Ile
 115 120 125

gtt aag aaa cat gac aag cta tat cca aag tat cca tct gtt aaa tct 432
 Val Lys Lys His Asp Lys Leu Tyr Pro Lys Tyr Pro Ser Val Lys Ser
 130 135 140

ttg ttg gaa gtt aga tta aag gaa ttg cct tcc cat tcg gaa gaa tat 480

Leu Leu Glu Val Arg Leu Lys Glu Leu Pro Ser His Ser Glu Glu Tyr

145 150 155 160

tcc cca ttg ttg tat cgt att tca ttt ttg tac aac att ttg aga agt 528

Ser Pro Leu Leu Tyr Arg Ile Ser Phe Leu Tyr Asn Ile Leu Arg Ser

165 170 175

aat ttt aac act gca tct gaa ccc tta gcc agc gct tct aag ttt tct 576

Asn Phe Asn Thr Ala Ser Glu Pro Leu Ala Ser Ala Ser Lys Phe Ser

180 185 190

agc att gtc agc aat gac ata gac atg aat ttc aga agc ttt aaa ttt 624

Ser Ile Val Ser Asn Asp Ile Asp Met Asn Phe Arg Ser Phe Lys Phe

195 200 205

tgg gtt cat aat gac aac tta atg gag gtc aaa aca aga atc ttg aga 672

Trp Val His Asn Asp Asn Leu Met Glu Val Lys Thr Arg Ile Leu Arg

210 215 220

cat ctt ccc gtg ttg gtc tac gcc aat gtt ccc tcc gaa aac gat gac 720

His Leu Pro Val Leu Val Tyr Ala Asn Val Pro Ser Glu Asn Asp Asp

225 230 235 240

ctg gtc aat aga ttc gaa tca gat ata tca aat aat gat gaa att gtg 768

Leu Val Asn Arg Phe Glu Ser Asp Ile Ser Asn Asn Asp Glu Ile Val

245 250 255

ggt agt tcg agc tcc act agt agc gta gaa cat ggc ttg gga gcg cgc 816
 Gly Ser Ser Ser Ser Thr Ser Ser Val Glu His Gly Leu Gly Ala Arg
 260 265 270

tcc ttc gat cca tta atc aac acg cta tat ttt gac aat gag cat ttt 864
 Ser Phe Asp Pro Leu Ile Asn Thr Leu Tyr Phe Asp Asn Glu His Phe
 275 280 285

gaa tta tat aac gac aag tta tta aag tta aat tca gca cct act tta 912
 Glu Leu Tyr Asn Asp Lys Leu Leu Lys Leu Asn Ser Ala Pro Thr Leu
 290 295 300

aga tta agg tgg act ggc cag tta tct gat aag ccg gat att ttc ttg 960
 Arg Leu Arg Trp Thr Gly Gln Leu Ser Asp Lys Pro Asp Ile Phe Leu
 305 310 315 320

gaa aag aaa act ctt att gaa gac gaa gcc act ggg aag tct gaa ttt 1008
 Glu Lys Lys Thr Leu Ile Glu Asp Glu Ala Thr Gly Lys Ser Glu Phe
 325 330 335

gat cta act aaa ttg caa ttg aaa caa aaa ttc att aac ggg ttt att 1056
 Asp Leu Thr Lys Leu Gln Leu Lys Gln Lys Phe Ile Asn Gly Phe Ile
 340 345 350

ttc gaa ggt gat aag aaa ttt aaa gaa caa act ttg aaa aag tta aaa 1104
 Phe Glu Gly Asp Lys Lys Phe Lys Glu Gln Thr Leu Lys Lys Leu Lys
 355 360 365

gaa agt ggt acg gca ggg aga gac ctg gaa agg tta gaa gaa gat ttc 1152

Glu Ser Gly Thr Ala Gly Arg Asp Leu Glu Arg Leu Glu Glu Asp Phe

370

375

380

tct gag att caa aac ttt att atc aag aat gaa ttg caa cca gtt ttt 1200

Ser Glu Ile Gln Asn Phe Ile Ile Lys Asn Glu Leu Gln Pro Val Phe

385

390

395

400

aga act gtt tac acc aga act gct ttc cag att ccc ggc gat gac aag 1248

Arg Thr Val Tyr Thr Arg Thr Ala Phe Gln Ile Pro Gly Asp Asp Lys

405

410

415

ata aga gta acc att gac tct aat att gta ttc atc aag gag gat tca 1296

Ile Arg Val Thr Ile Asp Ser Asn Ile Val Phe Ile Lys Glu Asp Ser

420

425

430

ttc gac aga gag cgt cca att aga gac cct aat acc tgg cat aga act 1344

Phe Asp Arg Glu Arg Pro Ile Arg Asp Pro Asn Thr Trp His Arg Thr

435

440

445

gat att gat gcc aat gtt gca aat ccc ttg aaa ttc ctg aga gga ggc 1392

Asp Ile Asp Ala Asn Val Ala Asn Pro Leu Lys Phe Leu Arg Gly Gly

450

455

460

gag tat gct aag ttt cct tat tca gta atg gaa att aaa gtg aaa agt 1440

Glu Tyr Ala Lys Phe Pro Tyr Ser Val Met Glu Ile Lys Val Lys Ser

465

470

475

480

tca tta gat tct tcg atg tct gcc agt tct atg att tct aat gta aaa 1488

Ser Leu Asp Ser Ser Met Ser Ala Ser Ser Met Ile Ser Asn Val Lys

485

490

495

ctg cct aaa aag cat ggt caa tgg ctg aac gat ttg aca aat tct cat 1536

Leu Pro Lys Lys His Gly Gln Trp Leu Asn Asp Leu Thr Asn Ser His

500

505

510

ttg gtc aaa gaa att cca aag ttt tct atc ttt gtg caa ggt gtg gca 1584

Leu Val Lys Glu Ile Pro Lys Phe Ser Ile Phe Val Gln Gly Val Ala

515

520

525

tca ttg tat gga gat gat gaa aaa tta gat atc tta cca ttt tgg tta 1632

Ser Leu Tyr Gly Asp Asp Glu Lys Leu Asp Ile Leu Pro Phe Trp Leu

530

535

540

cca gat ttg gaa aca gat att aga cag gat cct aag caa gca tat gag 1680

Pro Asp Leu Glu Thr Asp Ile Arg Gln Asp Pro Lys Gln Ala Tyr Glu

545

550

555

560

gag gaa aag aaa aaa ctg ttg aaa caa aaa gag ata caa aag aaa att 1728

Glu Glu Lys Lys Lys Leu Leu Lys Gln Lys Glu Ile Gln Lys Lys Ile

565

570

575

gat gga atg aga agg ctt tcc aac tta aaa gag cct caa cat caa gca 1776

Asp Gly Met Arg Arg Leu Ser Asn Leu Lys Glu Pro Gln His Gln Ala

580

585

590

gca gta ccg gta tct caa gag gaa aat gag cgt att acc tct caa ggt 1824

Ala Val Pro Val Ser Gln Glu Glu Asn Glu Arg Ile Thr Ser Gln Gly

595

600

605

gat ttg gag gca gac ggt tca tcc gat gag gaa act gag caa gaa cct 1872
Asp Leu Glu Ala Asp Gly Ser Ser Asp Glu Glu Thr Glu Gln Glu Pro
610 615 620

cat tcg aaa aga tca aag aaa gtt cgg aga aga aaa ccc aag gcc act 1920
His Ser Lys Arg Ser Lys Lys Val Arg Arg Arg Lys Pro Lys Ala Thr
625 630 635 640

ttc ttg aga att ttg gcc ggt aga gat cca aag tta atg ggg gtg gat 1968
Phe Leu Arg Ile Leu Ala Gly Arg Asp Pro Lys Leu Met Gly Val Asp
645 650 655

tct gaa gaa gaa gaa att gaa ttg cca cct ggt gtg aaa aaa cca tta 2016
Ser Glu Glu Glu Glu Ile Glu Leu Pro Pro Gly Val Lys Lys Pro Leu
660 665 670

aat ttg tta aaa aat gct ggt cct gta aac gtg gag gca aag gtt tgg 2064
Asn Leu Leu Lys Asn Ala Gly Pro Val Asn Val Glu Ala Lys Val Trp
675 680 685

ctt gcc aac gaa cgt aca ttt aac aga tgg tta agt gtc acc agt tta 2112
Leu Ala Asn Glu Arg Thr Phe Asn Arg Trp Leu Ser Val Thr Ser Leu
690 695 700

ttg agt gtt ttg acg ttc tca att tat aat tct gtg aag aaa gcc gaa 2160
Leu Ser Val Leu Thr Phe Ser Ile Tyr Asn Ser Val Lys Lys Ala Glu
705 710 715 720

tac ccc act ttg gct aac tac atg gca tac gta tat ttt ggt cta acg 2208
 Tyr Pro Thr Leu Ala Asn Tyr Met Ala Tyr Val Tyr Phe Gly Leu Thr

725

730

735

ata ttc tgt gct tta tgg tcc tat tcc att tat atg aaa aga gtt gat 2256
 Ile Phe Cys Ala Leu Trp Ser Tyr Ser Ile Tyr Met Lys Arg Val Asp

740

745

750

att att caa caa aga agc ggt caa cat cta gat gca cca ctt ggt cca 2304
 Ile Ile Gln Gln Arg Ser Gly Gln His Leu Asp Ala Pro Leu Gly Pro

755

760

765

gtt ttg gtt tct ata gtt tta ttt gtc act tta gtg gtt aat ttt gtt 2352
 Val Leu Val Ser Ile Val Leu Phe Val Thr Leu Val Val Asn Phe Val

770

775

780

atg gcg ttt aga aat gca gca aag tct cgt caa gag ttg caa ata cag 2400
 Met Ala Phe Arg Asn Ala Ala Lys Ser Arg Gln Glu Leu Gln Ile Gln

785

790

795

800

aat tta gaa gtt cct gaa aga ata cca gaa gta tta agg cca ctt caa 2448
 Asn Leu Glu Val Pro Glu Arg Ile Pro Glu Val Leu Arg Pro Leu Gln

805

810

815

aat tat cta ttc aag tta atg ggg cca agc agt gat tag 2487
 Asn Tyr Leu Phe Lys Leu Met Gly Pro Ser Ser Asp

820

825

<210> 2

<211> 828

<212> PRT

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 2

Met Leu Phe Gly Val Lys Leu Ala Asn Glu Val Tyr Pro Pro Trp Lys

1 5 10 15

Gly Ser Tyr Ile Asn Tyr Glu Gly Leu Lys Lys Phe Leu Lys Glu Asp

20 25 30

Ser Val Lys Asp Gly Ser Asn Asp Lys Lys Ala Arg Trp Asp Asp Ser

35 40 45

Asp Glu Ser Lys Phe Val Glu Glu Leu Asp Lys Glu Leu Glu Lys Val

50 55 60

Tyr Gly Phe Gln Leu Lys Lys Tyr Asn Asn Leu Met Glu Arg Leu Ser

65 70 75 80

His Leu Glu Lys Gln Thr Asp Thr Glu Ala Ala Ile Lys Ala Leu Asp

85 90 95

Ala Asp Ala Phe Gln Arg Val Leu Glu Glu Leu Leu Ser Glu Ser Thr

100 105 110

Glu Leu Asp Asn Phe Lys Arg Leu Asn Phe Thr Gly Phe Ala Lys Ile

115 120 125

Val Lys Lys His Asp Lys Leu Tyr Pro Lys Tyr Pro Ser Val Lys Ser

130

135

140

Leu Leu Glu Val Arg Leu Lys Glu Leu Pro Ser His Ser Glu Glu Tyr

145

150

155

160

Ser Pro Leu Leu Tyr Arg Ile Ser Phe Leu Tyr Asn Ile Leu Arg Ser

165

170

175

Asn Phe Asn Thr Ala Ser Glu Pro Leu Ala Ser Ala Ser Lys Phe Ser

180

185

190

Ser Ile Val Ser Asn Asp Ile Asp Met Asn Phe Arg Ser Phe Lys Phe

195

200

205

Trp Val His Asn Asp Asn Leu Met Glu Val Lys Thr Arg Ile Leu Arg

210

215

220

His Leu Pro Val Leu Val Tyr Ala Asn Val Pro Ser Glu Asn Asp Asp

225

230

235

240

Leu Val Asn Arg Phe Glu Ser Asp Ile Ser Asn Asn Asp Glu Ile Val

245

250

255

Gly Ser Ser Ser Ser Thr Ser Ser Val Glu His Gly Leu Gly Ala Arg

260

265

270

Ser Phe Asp Pro Leu Ile Asn Thr Leu Tyr Phe Asp Asn Glu His Phe

275

280

285

Glu Leu Tyr Asn Asp Lys Leu Leu Lys Leu Asn Ser Ala Pro Thr Leu

290

295

300

Arg Leu Arg Trp Thr Gly Gln Leu Ser Asp Lys Pro Asp Ile Phe Leu

305

310

315

320

Glu Lys Lys Thr Leu Ile Glu Asp Glu Ala Thr Gly Lys Ser Glu Phe

325

330

335

Asp Leu Thr Lys Leu Gln Leu Lys Gln Lys Phe Ile Asn Gly Phe Ile

340

345

350

Phe Glu Gly Asp Lys Lys Phe Lys Glu Gln Thr Leu Lys Lys Leu Lys

355

360

365

Glu Ser Gly Thr Ala Gly Arg Asp Leu Glu Arg Leu Glu Glu Asp Phe

370

375

380

Ser Glu Ile Gln Asn Phe Ile Ile Lys Asn Glu Leu Gln Pro Val Phe

385

390

395

400

Arg Thr Val Tyr Thr Arg Thr Ala Phe Gln Ile Pro Gly Asp Asp Lys

405

410

415

Ile Arg Val Thr Ile Asp Ser Asn Ile Val Phe Ile Lys Glu Asp Ser

420

425

430

Phe Asp Arg Glu Arg Pro Ile Arg Asp Pro Asn Thr Trp His Arg Thr
 435 440 445

Asp Ile Asp Ala Asn Val Ala Asn Pro Leu Lys Phe Leu Arg Gly Gly
 450 455 460

Glu Tyr Ala Lys Phe Pro Tyr Ser Val Met Glu Ile Lys Val Lys Ser
 465 470 475 480

Ser Leu Asp Ser Ser Met Ser Ala Ser Ser Met Ile Ser Asn Val Lys
 485 490 495

Leu Pro Lys Lys His Gly Gln Trp Leu Asn Asp Leu Thr Asn Ser His
 500 505 510

Leu Val Lys Glu Ile Pro Lys Phe Ser Ile Phe Val Gln Gly Val Ala
 515 520 525

Ser Leu Tyr Gly Asp Asp Glu Lys Leu Asp Ile Leu Pro Phe Trp Leu
 530 535 540

Pro Asp Leu Glu Thr Asp Ile Arg Gln Asp Pro Lys Gln Ala Tyr Glu
 545 550 555 560

Glu Glu Lys Lys Lys Leu Leu Lys Gln Lys Glu Ile Gln Lys Lys Ile
 565 570 575

Asp Gly Met Arg Arg Leu Ser Asn Leu Lys Glu Pro Gln His Gln Ala
 580 585 590

Ala Val Pro Val Ser Gln Glu Glu Asn Glu Arg Ile Thr Ser Gln Gly

595

600

605

Asp Leu Glu Ala Asp Gly Ser Ser Asp Glu Glu Thr Glu Gln Glu Pro

610

615

620

His Ser Lys Arg Ser Lys Lys Val Arg Arg Arg Lys Pro Lys Ala Thr

625

630

635

640

Phe Leu Arg Ile Leu Ala Gly Arg Asp Pro Lys Leu Met Gly Val Asp

645

650

655

Ser Glu Glu Glu Glu Ile Glu Leu Pro Pro Gly Val Lys Lys Pro Leu

660

665

670

Asn Leu Leu Lys Asn Ala Gly Pro Val Asn Val Glu Ala Lys Val Trp

675

680

685

Leu Ala Asn Glu Arg Thr Phe Asn Arg Trp Leu Ser Val Thr Ser Leu

690

695

700

Leu Ser Val Leu Thr Phe Ser Ile Tyr Asn Ser Val Lys Lys Ala Glu

705

710

715

720

Tyr Pro Thr Leu Ala Asn Tyr Met Ala Tyr Val Tyr Phe Gly Leu Thr

725

730

735

Ile Phe Cys Ala Leu Trp Ser Tyr Ser Ile Tyr Met Lys Arg Val Asp

740

745

750

Ile Ile Gln Gln Arg Ser Gly Gln His Leu Asp Ala Pro Leu Gly Pro

755

760

765

Val Leu Val Ser Ile Val Leu Phe Val Thr Leu Val Val Asn Phe Val

770

775

780

Met Ala Phe Arg Asn Ala Ala Lys Ser Arg Gln Glu Leu Gln Ile Gln

785

790

795

800

Asn Leu Glu Val Pro Glu Arg Ile Pro Glu Val Leu Arg Pro Leu Gln

805

810

815

Asn Tyr Leu Phe Lys Leu Met Gly Pro Ser Ser Asp

820

825

<210> 3

<211> 2508

<212> DNA

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(2505)

<400> 3

atg cta ttt ggt att aaa ctg gct aac gac gta tat cct ccc tgg aag 48
 Met Leu Phe Gly Ile Lys Leu Ala Asn Asp Val Tyr Pro Pro Trp Lys
 1 5 10 15
 gat tca tat atc gac tat gaa agg ttg aag aaa tta cta aag gaa agc 96
 Asp Ser Tyr Ile Asp Tyr Glu Arg Leu Lys Lys Leu Leu Lys Glu Ser
 20 25 30
 gtc ata cat gat ggc cgt agt tcc gtg gat agt tgg tcc gaa agg aat 144
 Val Ile His Asp Gly Arg Ser Ser Val Asp Ser Trp Ser Glu Arg Asn
 35 40 45
 gaa tct gat ttt gtg gag gcc ttg gat aaa gaa cta gaa aag gtt tac 192
 Glu Ser Asp Phe Val Glu Ala Leu Asp Lys Glu Leu Glu Lys Val Tyr
 50 55 60
 aca ttt caa att tcc aaa tat aat gct gtc ttg cga aaa tta gat gat 240
 Thr Phe Gln Ile Ser Lys Tyr Asn Ala Val Leu Arg Lys Leu Asp Asp
 65 70 75 80
 tta gag gaa aac act aaa tca gct gaa aaa atc caa aaa ata aat tct 288
 Leu Glu Glu Asn Thr Lys Ser Ala Glu Lys Ile Gln Lys Ile Asn Ser
 85 90 95
 gag cag ttc aaa aac acc tta gaa gaa tgt cta gat gag gct caa aga 336
 Glu Gln Phe Lys Asn Thr Leu Glu Glu Cys Leu Asp Glu Ala Gln Arg
 100 105 110
 ttg gat aac ttt gac agg tta aat ttt act ggg ttt atc aag att gtg 384

Leu Asp Asn Phe Asp Arg Leu Asn Phe Thr Gly Phe Ile Lys Ile Val
 115 120 125

aag aaa cac gat aaa tta cat cca aac tat cct tct gta aag tct ctt 432
 Lys Lys His Asp Lys Leu His Pro Asn Tyr Pro Ser Val Lys Ser Leu
 130 135 140

tta caa gtc aga ttg aaa gaa ctt cct ttc aac aat tca gaa gag tat 480
 Leu Gln Val Arg Leu Lys Glu Leu Pro Phe Asn Asn Ser Glu Glu Tyr
 145 150 155 160

tct ccc ttg ttg tat agg atc tca tat ctg tac gag ttc ttg aga tca 528
 Ser Pro Leu Leu Tyr Arg Ile Ser Tyr Leu Tyr Glu Phe Leu Arg Ser
 165 170 175

aat tat gat cat cca aat acg gtg tct aaa tca tta gca agt act tct 576
 Asn Tyr Asp His Pro Asn Thr Val Ser Lys Ser Leu Ala Ser Thr Ser
 180 185 190

aaa tta tca cat ttt tct aac ctt gaa gac gca agt ttt aaa agc tac 624
 Lys Leu Ser His Phe Ser Asn Leu Glu Asp Ala Ser Phe Lys Ser Tyr
 195 200 205

aag ttt tgg gtt cat gat gat aat ata atg gag gtt aag gct aga atc 672
 Lys Phe Trp Val His Asp Asp Asn Ile Met Glu Val Lys Ala Arg Ile
 210 215 220

tta agg cat cta cct gct ttg gtt tat gcg tcg gtt cca aat gaa aat 720
 Leu Arg His Leu Pro Ala Leu Val Tyr Ala Ser Val Pro Asn Glu Asn

225	230	235	240	
gac gat ttc gtc gat aat cta gaa tca gat gtc cgc gta caa cct gaa				768
Asp Asp Phe Val Asp Asn Leu Glu Ser Asp Val Arg Val Gln Pro Glu				
245	250	255		
gcg cgc ttg aat att ggt tca aag agt aac agc ctt tct agt gat ggt				816
Ala Arg Leu Asn Ile Gly Ser Lys Ser Asn Ser Leu Ser Ser Asp Gly				
260	265	270		
aat agc aac caa gat gtt gaa att gga aaa tca aag agc gtt att ttc				864
Asn Ser Asn Gln Asp Val Glu Ile Gly Lys Ser Lys Ser Val Ile Phe				
275	280	285		
cca cag tca tat gat cca aca atc act aca tta tat ttc gac aac gat				912
Pro Gln Ser Tyr Asp Pro Thr Ile Thr Thr Leu Tyr Phe Asp Asn Asp				
290	295	300		
ttt ttt gat ttg tac aat aac aga ttg ttg aaa atc agc ggt gca cct				960
Phe Phe Asp Leu Tyr Asn Asn Arg Leu Leu Lys Ile Ser Gly Ala Pro				
305	310	315	320	
acg ctg aga tta aga tgg atc ggt aaa ctg cta gac aaa cct gac ata				1008
Thr Leu Arg Leu Arg Trp Ile Gly Lys Leu Leu Asp Lys Pro Asp Ile				
325	330	335		
ttt ttg gaa aag aga act ttt aca gaa aat acc gaa act ggt aat tca				1056
Phe Leu Glu Lys Arg Thr Phe Thr Glu Asn Thr Glu Thr Gly Asn Ser				
340	345	350		

agt ttt gaa gaa atc aga ttg caa atg aaa gcc aaa ttc atc aac aat 1104

Ser Phe Glu Glu Ile Arg Leu Gln Met Lys Ala Lys Phe Ile Asn Asn

355

360

365

ttt att ttt aaa aat gat ccc agt tac aaa aac tat tta att aat caa 1152

Phe Ile Phe Lys Asn Asp Pro Ser Tyr Lys Asn Tyr Leu Ile Asn Gln

370

375

380

cta aga gaa agg ggt act caa aag gag gaa ctg gaa aaa ctt tct aga 1200

Leu Arg Glu Arg Gly Thr Gln Lys Glu Glu Leu Glu Lys Leu Ser Arg

385

390

395

400

gac ttt gat aac atc caa aac ttt att gtt gag gag aag ttg cag cca 1248

Asp Phe Asp Asn Ile Gln Asn Phe Ile Val Glu Glu Lys Leu Gln Pro

405

410

415

gtt ttg aga gct acc tat aat aga act gct ttc caa att cct gga gat 1296

Val Leu Arg Ala Thr Tyr Asn Arg Thr Ala Phe Gln Ile Pro Gly Asp

420

425

430

caa agt att aga gtc act atc gat tcc aat atc atg tac att aga gag 1344

Gln Ser Ile Arg Val Thr Ile Asp Ser Asn Ile Met Tyr Ile Arg Glu

435

440

445

gat tct ttg gac aaa aat agg ccc att agg aac cct gag aat tgg cac 1392

Asp Ser Leu Asp Lys Asn Arg Pro Ile Arg Asn Pro Glu Asn Trp His

450

455

460

cgt gac gat att gat tcc aat att ccc aac cca ttg agg ttt tta aga 1440
 Arg Asp Asp Ile Asp Ser Asn Ile Pro Asn Pro Leu Arg Phe Leu Arg
 465 470 475 480

gca gga gaa tat tcg aag ttc ccc tat tct gta atg gag att aag gtt 1488
 Ala Gly Glu Tyr Ser Lys Phe Pro Tyr Ser Val Met Glu Ile Lys Val
 485 490 495

ata aac caa gat aat tct caa atg cct aat tat gag tgg att aaa gat 1536
 Ile Asn Gln Asp Asn Ser Gln Met Pro Asn Tyr Glu Trp Ile Lys Asp
 500 505 510

tta act aat tca cat tta gtt aac gaa gtt cca aaa ttt tct ttg tac 1584
 Leu Thr Asn Ser His Leu Val Asn Glu Val Pro Lys Phe Ser Leu Tyr
 515 520 525

ttg caa ggt gtg gct tca ctg ttt ggt gaa gac gat aaa tat gtc aac 1632
 Leu Gln Gly Val Ala Ser Leu Phe Gly Glu Asp Asp Lys Tyr Val Asn
 530 535 540

att ttg cca ttc tgg ttg ccc gat tta gaa acc gac atc aga aag aac 1680
 Ile Leu Pro Phe Trp Leu Pro Asp Leu Glu Thr Asp Ile Arg Lys Asn
 545 550 555 560

cct cag gag gct tac gaa gaa gag aag aaa act tta caa aaa caa aag 1728
 Pro Gln Glu Ala Tyr Glu Glu Glu Lys Lys Thr Leu Gln Lys Gln Lys
 565 570 575

agc att cat gat aaa ctt gat aat atg aga agg tta tcc aaa atc tct 1776

Ser Ile His Asp Lys Leu Asp Asn Met Arg Arg Leu Ser Lys Ile Ser

580

585

590

gta cca gat gga aag acc act gaa aga caa ggg caa aaa gat cag aat 1824

Val Pro Asp Gly Lys Thr Thr Glu Arg Gln Gly Gln Lys Asp Gln Asn

595

600

605

act cgc cac gtt att gca gat tta gaa gat cac gaa tca tca gat gaa 1872

Thr Arg His Val Ile Ala Asp Leu Glu Asp His Glu Ser Ser Asp Glu

610

615

620

gaa ggt act gca ttg ccc aag aaa tct gca gtc aaa aaa ggg aag aaa 1920

Glu Gly Thr Ala Leu Pro Lys Lys Ser Ala Val Lys Lys Gly Lys Lys

625

630

635

640

ttc aaa acg aat gca gct ttc ttg aaa att ctt gct gga aaa aat att 1968

Phe Lys Thr Asn Ala Ala Phe Leu Lys Ile Leu Ala Gly Lys Asn Ile

645

650

655

tca gaa aat gga aat gat cca tac tcc gac gat aca gac agt gcc tct 2016

Ser Glu Asn Gly Asn Asp Pro Tyr Ser Asp Asp Thr Asp Ser Ala Ser

660

665

670

tct ttc caa tta cct ccg gga gtt aaa aaa cca gtt cac ctt ttg aaa 2064

Ser Phe Gln Leu Pro Pro Gly Val Lys Lys Pro Val His Leu Leu Lys

675

680

685

aat gcc ggt cct gtc aaa gtt gag gca aaa gtt tgg ctc gcc aat gaa 2112

Asn Ala Gly Pro Val Lys Val Glu Ala Lys Val Trp Leu Ala Asn Glu

690

695

700

cgt aca ttc aat aga tgg tta agt gta acc aca ttg ctg agt gta ttg 2160
 Arg Thr Phe Asn Arg Trp Leu Ser Val Thr Thr Leu Leu Ser Val Leu
 705 710 715 720

acc ttt tct atc tat aat tca gtg caa aaa gcc gaa ttt cca caa cta 2208
 Thr Phe Ser Ile Tyr Asn Ser Val Gln Lys Ala Glu Phe Pro Gln Leu
 725 730 735

gct gat ctg ttg gcc tat gta tat ttc ttt ttg act ttg ttt tgc gga 2256
 Ala Asp Leu Leu Ala Tyr Val Tyr Phe Phe Leu Thr Leu Phe Cys Gly
 740 745 750

gta tgg gct tat aga acc tac tta aaa aga tta act ctt att aaa ggt 2304
 Val Trp Ala Tyr Arg Thr Tyr Leu Lys Arg Leu Thr Leu Ile Lys Gly
 755 760 765

aga agt ggt aag cat ttg gat gca cct gtg gga cct att ttg gtt gca 2352
 Arg Ser Gly Lys His Leu Asp Ala Pro Val Gly Pro Ile Leu Val Ala
 770 775 780

gtt gta tta atc gtt acc ttg gtt gtt aac ttt agt gtg gct ttt aaa 2400
 Val Val Leu Ile Val Thr Leu Val Val Asn Phe Ser Val Ala Phe Lys
 785 790 795 800

gag gcc gct agg agg gaa aga gga tta gta aac gtt tcc tcc cag cct 2448
 Glu Ala Ala Arg Arg Glu Arg Gly Leu Val Asn Val Ser Ser Gln Pro
 805 810 815

tcg tta ccc cgt aca cta aaa cca att caa gat ttt atc ttc aat ttg 2496

Ser Leu Pro Arg Thr Leu Lys Pro Ile Gln Asp Phe Ile Phe Asn Leu

820

825

830

gtt ggg gaa taa

2508

Val Gly Glu

835

<210> 4

<211> 835

<212> PRT

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 4

Met Leu Phe Gly Ile Lys Leu Ala Asn Asp Val Tyr Pro Pro Trp Lys

1

5

10

15

Asp Ser Tyr Ile Asp Tyr Glu Arg Leu Lys Lys Leu Leu Lys Glu Ser

20

25

30

Val Ile His Asp Gly Arg Ser Ser Val Asp Ser Trp Ser Glu Arg Asn

35

40

45

Glu Ser Asp Phe Val Glu Ala Leu Asp Lys Glu Leu Glu Lys Val Tyr

50

55

60

Thr Phe Gln Ile Ser Lys Tyr Asn Ala Val Leu Arg Lys Leu Asp Asp

80

Leu Glu Glu Asn Thr Lys Ser Ala Glu Lys Ile Gln Lys Ile Asn Ser

95

Glu Gln Phe Lys Asn Thr Leu Glu Glu Cys Leu Asp Glu Ala Gln Arg

110

Leu Asp Asn Phe Asp Arg Leu Asn Phe Thr Gly Phe Ile Lys Ile Val

125

Lys Lys His Asp Lys Leu His Pro Asn Tyr Pro Ser Val Lys Ser Leu

140

Leu Gln Val Arg Leu Lys Glu Leu Pro Phe Asn Asn Ser Glu Glu Tyr

160

Ser Pro Leu Leu Tyr Arg Ile Ser Tyr Leu Tyr Glu Phe Leu Arg Ser

175

Asn Tyr Asp His Pro Asn Thr Val Ser Lys Ser Leu Ala Ser Thr Ser

190

Lys Leu Ser His Phe Ser Asn Leu Glu Asp Ala Ser Phe Lys Ser Tyr

.205

Lys Phe Trp Val His Asp Asp Asn Ile Met Glu Val Lys Ala Arg Ile

220

Leu Arg His Leu Pro Ala Leu Val Tyr Ala Ser Val Pro Asn Glu Asn
 225 230 235 240

Asp Asp Phe Val Asp Asn Leu Glu Ser Asp Val Arg Val Gln Pro Glu
 245 250 255

Ala Arg Leu Asn Ile Gly Ser Lys Ser Asn Ser Leu Ser Ser Asp Gly
 260 265 270

Asn Ser Asn Gln Asp Val Glu Ile Gly Lys Ser Lys Ser Val Ile Phe
 275 280 285

Pro Gln Ser Tyr Asp Pro Thr Ile Thr Thr Leu Tyr Phe Asp Asn Asp
 290 295 300

Phe Phe Asp Leu Tyr Asn Asn Arg Leu Leu Lys Ile Ser Gly Ala Pro
 305 310 315 320

Thr Leu Arg Leu Arg Trp Ile Gly Lys Leu Leu Asp Lys Pro Asp Ile
 325 330 335

Phe Leu Glu Lys Arg Thr Phe Thr Glu Asn Thr Glu Thr Gly Asn Ser
 340 345 350

Ser Phe Glu Glu Ile Arg Leu Gln Met Lys Ala Lys Phe Ile Asn Asn
 355 360 365

Phe Ile Phe Lys Asn Asp Pro Ser Tyr Lys Asn Tyr Leu Ile Asn Gln
 370 375 380

Leu Arg Glu Arg Gly Thr Gln Lys Glu Glu Leu Glu Lys Leu Ser Arg
 385 390 395 400

Asp Phe Asp Asn Ile Gln Asn Phe Ile Val Glu Glu Lys Leu Gln Pro
 405 410 415

Val Leu Arg Ala Thr Tyr Asn Arg Thr Ala Phe Gln Ile Pro Gly Asp
 420 425 430

Gln Ser Ile Arg Val Thr Ile Asp Ser Asn Ile Met Tyr Ile Arg Glu
 435 440 445

Asp Ser Leu Asp Lys Asn Arg Pro Ile Arg Asn Pro Glu Asn Trp His
 450 455 460

Arg Asp Asp Ile Asp Ser Asn Ile Pro Asn Pro Leu Arg Phe Leu Arg
 465 470 475 480

Ala Gly Glu Tyr Ser Lys Phe Pro Tyr Ser Val Met Glu Ile Lys Val
 485 490 495

Ile Asn Gln Asp Asn Ser Gln Met Pro Asn Tyr Glu Trp Ile Lys Asp
 500 505 510

Leu Thr Asn Ser His Leu Val Asn Glu Val Pro Lys Phe Ser Leu Tyr
 515 520 525

Leu Gln Gly Val Ala Ser Leu Phe Gly Glu Asp Asp Lys Tyr Val Asn

530

535

540

Ile Leu Pro Phe Trp Leu Pro Asp Leu Glu Thr Asp Ile Arg Lys Asn

545

550

555

560

Pro Gln Glu Ala Tyr Glu Glu Glu Lys Lys Thr Leu Gln Lys Gln Lys

565

570

575

Ser Ile His Asp Lys Leu Asp Asn Met Arg Arg Leu Ser Lys Ile Ser

580

585

590

Val Pro Asp Gly Lys Thr Thr Glu Arg Gln Gly Gln Lys Asp Gln Asn

595

600

605

Thr Arg His Val Ile Ala Asp Leu Glu Asp His Glu Ser Ser Asp Glu

610

615

620

Glu Gly Thr Ala Leu Pro Lys Lys Ser Ala Val Lys Lys Gly Lys Lys

625

630

635

640

Phe Lys Thr Asn Ala Ala Phe Leu Lys Ile Leu Ala Gly Lys Asn Ile

645

650

655

Ser Glu Asn Gly Asn Asp Pro Tyr Ser Asp Asp Thr Asp Ser Ala Ser

660

665

670

Ser Phe Gln Leu Pro Pro Gly Val Lys Lys Pro Val His Leu Leu Lys

675

680

685

Asn Ala Gly Pro Val Lys Val Glu Ala Lys Val Trp Leu Ala Asn Glu
 690 695 700

Arg Thr Phe Asn Arg Trp Leu Ser Val Thr Thr Leu Leu Ser Val Leu
 705 710 715 720

Thr Phe Ser Ile Tyr Asn Ser Val Gln Lys Ala Glu Phe Pro Gln Leu
 725 730 735

Ala Asp Leu Leu Ala Tyr Val Tyr Phe Phe Leu Thr Leu Phe Cys Gly
 740 745 750

Val Trp Ala Tyr Arg Thr Tyr Leu Lys Arg Leu Thr Leu Ile Lys Gly
 755 760 765

Arg Ser Gly Lys His Leu Asp Ala Pro Val Gly Pro Ile Leu Val Ala
 770 775 780

Val Val Leu Ile Val Thr Leu Val Val Asn Phe Ser Val Ala Phe Lys
 785 790 795 800

Glu Ala Ala Arg Arg Glu Arg Gly Leu Val Asn Val Ser Ser Gln Pro
 805 810 815

Ser Leu Pro Arg Thr Leu Lys Pro Ile Gln Asp Phe Ile Phe Asn Leu
 820 825 830

Val Gly Glu
 835

<210> 5

<211> 1947

<212> DNA

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1944)

<400> 5

atg aag ttt ggt gag cac ttg agc aag tct ctt att aga cag tac agc 48

Met Lys Phe Gly Glu His Leu Ser Lys Ser Leu Ile Arg Gln Tyr Ser

1

5

10

15

tac tat tat att agt tat gat gat ctg aag act gag cta gaa gat aac 96

Tyr Tyr Tyr Ile Ser Tyr Asp Asp Leu Lys Thr Glu Leu Glu Asp Asn

20

25

30

tta tct aag aat aac ggt cag tgg acg caa gaa ttg gaa aca gat ttt 144

Leu Ser Lys Asn Asn Gly Gln Trp Thr Gln Glu Leu Glu Thr Asp Phe

35

40

45

tta gaa tct ttg gag atc gag tta gac aag gtt tac aca ttt tgc aaa 192

Leu Glu Ser Leu Glu Ile Glu Leu Asp Lys Val Tyr Thr Phe Cys Lys

50

55

60

gtt aag cat agt gaa gtt ttt aga cgt gta aaa gag gtt caa gaa caa 240
 Val Lys His Ser Glu Val Phe Arg Arg Val Lys Glu Val Gln Glu Gln
 65 70 75 80

gtg caa cat act gtt cgt ttg tta gac tcc aat aat cct cct act cag 288
 Val Gln His Thr Val Arg Leu Leu Asp Ser Asn Asn Pro Pro Thr Gln
 85 90 95

cta gat ttt gag att cta gaa gaa gaa cta agt gat atc att gcc gat 336
 Leu Asp Phe Glu Ile Leu Glu Glu Glu Leu Ser Asp Ile Ile Ala Asp
 100 105 110

gtt cat gat cta gca aag ttt tcg aga cta aac tac act ggt ttc caa 384
 Val His Asp Leu Ala Lys Phe Ser Arg Leu Asn Tyr Thr Gly Phe Gln
 115 120 125

aag att atc aag aaa cac gat aag aag aca ggt ttt atc ttg aaa cca 432
 Lys Ile Ile Lys Lys His Asp Lys Lys Thr Gly Phe Ile Leu Lys Pro
 130 135 140

gtt ttc caa gtt aga tta gac tct aaa cca ttt ttc aag gaa aac tat 480
 Val Phe Gln Val Arg Leu Asp Ser Lys Pro Phe Phe Lys Glu Asn Tyr
 145 150 155 160

gac gaa cta gtc gtt aaa att tcc caa cta tat gat att gcc aga act 528
 Asp Glu Leu Val Val Lys Ile Ser Gln Leu Tyr Asp Ile Ala Arg Thr
 165 170 175

tca ggt cgc cca atc aag gga gac tca tct gct ggt ggg aag caa caa 576

Ser Gly Arg Pro Ile Lys Gly Asp Ser Ser Ala Gly Gly Lys Gln Gln
 180 185 190

aat ttc gtt aga cag aca aca aag tat tgg gtt cac cct gat aac att 624
 Asn Phe Val Arg Gln Thr Thr Lys Tyr Trp Val His Pro Asp Asn Ile
 195 200 205

aca gaa ttg aag ctg atc atc ttg aag cat tta cca gtg tta gtc ttc 672
 Thr Glu Leu Lys Leu Ile Ile Leu Lys His Leu Pro Val Leu Val Phe
 210 215 220

aac act aat aag gaa ttc gaa aga gaa gat tcc gct att act tcg atc 720
 Asn Thr Asn Lys Glu Phe Glu Arg Glu Asp Ser Ala Ile Thr Ser Ile
 225 230 235 240

tat ttt gat aat gaa aat cta gac ctt tat tat ggc aga tta aga aaa 768
 Tyr Phe Asp Asn Glu Asn Leu Asp Leu Tyr Tyr Gly Arg Leu Arg Lys
 245 250 255

gat gaa ggt gca gaa gcc cac aga ttg aga tgg tat ggg ggt atg tct 816
 Asp Glu Gly Ala Glu Ala His Arg Leu Arg Trp Tyr Gly Gly Met Ser
 260 265 270

aca gac acg atc ttt gta gaa aga aag acc cat aga gag gat tgg act 864
 Thr Asp Thr Ile Phe Val Glu Arg Lys Thr His Arg Glu Asp Trp Thr
 275 280 285

ggt gag aaa tct gtc aag gca aga ttt gcg cta aag gaa cgt cat gtt 912
 Gly Glu Lys Ser Val Lys Ala Arg Phe Ala Leu Lys Glu Arg His Val

290

295

300

aat gac ttc tta aag ggt aaa tat act gtt gat caa gta ttt gcc aag 960

Asn Asp Phe Leu Lys Gly Lys Tyr Thr Val Asp Gln Val Phe Ala Lys

305

310

315

320

atg cgt aaa gaa ggc aag aag cca atg aac gaa att gaa aac ttg gag 1008

Met Arg Lys Glu Gly Lys Lys Pro Met Asn Glu Ile Glu Asn Leu Glu

325

330

335

gcg tta gca tcc gaa att caa tac gtc atg tta aag aaa aag ttg aga 1056

Ala Leu Ala Ser Glu Ile Gln Tyr Val Met Leu Lys Lys Lys Leu Arg

340

345

350

cct gta gtg aga tca ttc tac aat aga act gct ttt caa tta cct ggt 1104

Pro Val Val Arg Ser Phe Tyr Asn Arg Thr Ala Phe Gln Leu Pro Gly

355

360

365

gat gca aga gtt cgt atc tcc ctt gat aca gag tta act atg gtg aga 1152

Asp Ala Arg Val Arg Ile Ser Leu Asp Thr Glu Leu Thr Met Val Arg

370

375

380

gaa gac aac ttt gat ggt gtg gat aga act cat aag aat tgg agg aga 1200

Glu Asp Asn Phe Asp Gly Val Asp Arg Thr His Lys Asn Trp Arg Arg

385

390

395

400

act gat att ggt gtc gat tgg cca ttc aag cag cta gat gac aag gat 1248

Thr Asp Ile Gly Val Asp Trp Pro Phe Lys Gln Leu Asp Asp Lys Asp

405

410

415

att tgc cgt ttc cca tat gca gtc ctg gaa gtt aaa ttg caa act caa 1296

Ile Cys Arg Phe Pro Tyr Ala Val Leu Glu Val Lys Leu Gln Thr Gln

420

425

430

cta ggt caa gaa cct cca gag tgg gta cgt gaa tta gtc ggg tct cac 1344

Leu Gly Gln Glu Pro Pro Glu Trp Val Arg Glu Leu Val Gly Ser His

435

440

445

tta gtt gag cca gtc cca aaa ttc tcc aag ttt att cat ggt gtg gct 1392

Leu Val Glu Pro Val Pro Lys Phe Ser Lys Phe Ile His Gly Val Ala

450

455

460

acc tta cta aat gat aaa gtg gat tca atc cca ttt tgg tta cct caa 1440

Thr Leu Leu Asn Asp Lys Val Asp Ser Ile Pro Phe Trp Leu Pro Gln

465

470

475

480

atg gat gtt gat atc agg aaa cct cca cta cca aca aat att gaa ata 1488

Met Asp Val Asp Ile Arg Lys Pro Pro Leu Pro Thr Asn Ile Glu Ile

485

490

495

aca aga ccc ggt aga tcc gat aac gaa gat aac gac ttc gat gag gat 1536

Thr Arg Pro Gly Arg Ser Asp Asn Glu Asp Asn Asp Phe Asp Glu Asp

500

505

510

gat gag gat gac gct gct ttg gtt gct gcc atg aca aac gca ccc ggt 1584

Asp Glu Asp Asp Ala Ala Leu Val Ala Ala Met Thr Asn Ala Pro Gly

515

520

525

aat tct ctt gat ata gaa gaa tct gtt ggt tac ggg gct act tcg gcc 1632

Asn Ser Leu Asp Ile Glu Glu Ser Val Gly Tyr Gly Ala Thr Ser Ala

530

535

540

ccc acc tcc aac act aat cat gtt gtt gag agt gct aat gct gct tat 1680

Pro Thr Ser Asn Thr Asn His Val Val Glu Ser Ala Asn Ala Ala Tyr

545

550

555

560

tat caa aga aag atc agg aat gcc gaa aat cct atc tcc aag aaa tac 1728

Tyr Gln Arg Lys Ile Arg Asn Ala Glu Asn Pro Ile Ser Lys Lys Tyr

565

570

575

tat gaa atc gtg gca ttt ttt gac cac tat ttt aac ggt gat caa ata 1776

Tyr Glu Ile Val Ala Phe Phe Asp His Tyr Phe Asn Gly Asp Gln Ile

580

585

590

tct aaa atc cca aaa ggt act act ttt gat act caa att cgt gcc cca 1824

Ser Lys Ile Pro Lys Gly Thr Thr Phe Asp Thr Gln Ile Arg Ala Pro

595

600

605

ccg gaa aga cga tat gtg tgc cag ttc gtg tgg aac caa aag ttt act 1872

Pro Glu Arg Arg Tyr Val Cys Gln Phe Val Trp Asn Gln Lys Phe Thr

610

615

620

ttg cca ctg aaa gaa cct acc tgt ctt ggt tgt cca tct cga tat tgt 1920

Leu Pro Leu Lys Glu Pro Thr Cys Leu Gly Cys Pro Ser Arg Tyr Cys

625

630

635

640

tgg gcg gtg tct cca cta ctt tat taa

1947

Trp Ala Val Ser Pro Leu Leu Tyr

645

<210> 6

<211> 648

<212> PRT

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 6

Met Lys Phe Gly Glu His Leu Ser Lys Ser Leu Ile Arg Gln Tyr Ser

1 5 10 15

Tyr Tyr Tyr Ile Ser Tyr Asp Asp Leu Lys Thr Glu Leu Glu Asp Asn

20 25 30

Leu Ser Lys Asn Asn Gly Gln Trp Thr Gln Glu Leu Glu Thr Asp Phe

35 40 45

Leu Glu Ser Leu Glu Ile Glu Leu Asp Lys Val Tyr Thr Phe Cys Lys

50 55 60

Val Lys His Ser Glu Val Phe Arg Arg Val Lys Glu Val Gln Glu Gln

65 70 75 80

Val Gln His Thr Val Arg Leu Leu Asp Ser Asn Asn Pro Pro Thr Gln

85 90 95

Leu Asp Phe Glu Ile Leu Glu Glu Glu Leu Ser Asp Ile Ile Ala Asp

100

105

110

Val His Asp Leu Ala Lys Phe Ser Arg Leu Asn Tyr Thr Gly Phe Gln

115

120

125

Lys Ile Ile Lys Lys His Asp Lys Lys Thr Gly Phe Ile Leu Lys Pro

130

135

140

Val Phe Gln Val Arg Leu Asp Ser Lys Pro Phe Phe Lys Glu Asn Tyr

145

150

155

160

Asp Glu Leu Val Val Lys Ile Ser Gln Leu Tyr Asp Ile Ala Arg Thr

165

170

175

Ser Gly Arg Pro Ile Lys Gly Asp Ser Ser Ala Gly Gly Lys Gln Gln

180

185

190

Asn Phe Val Arg Gln Thr Thr Lys Tyr Trp Val His Pro Asp Asn Ile

195

200

205

Thr Glu Leu Lys Leu Ile Ile Leu Lys His Leu Pro Val Leu Val Phe

210

215

220

Asn Thr Asn Lys Glu Phe Glu Arg Glu Asp Ser Ala Ile Thr Ser Ile

225

230

235

240

Tyr Phe Asp Asn Glu Asn Leu Asp Leu Tyr Tyr Gly Arg Leu Arg Lys

245

250

255

Asp Glu Gly Ala Glu Ala His Arg Leu Arg Trp Tyr Gly Gly Met Ser

260

265

270

Thr Asp Thr Ile Phe Val Glu Arg Lys Thr His Arg Glu Asp Trp Thr

275

280

285

Gly Glu Lys Ser Val Lys Ala Arg Phe Ala Leu Lys Glu Arg His Val

290

295

300

Asn Asp Phe Leu Lys Gly Lys Tyr Thr Val Asp Gln Val Phe Ala Lys

305

310

315

320

Met Arg Lys Glu Gly Lys Lys Pro Met Asn Glu Ile Glu Asn Leu Glu

325

330

335

Ala Leu Ala Ser Glu Ile Gln Tyr Val Met Leu Lys Lys Lys Leu Arg

340

345

350

Pro Val Val Arg Ser Phe Tyr Asn Arg Thr Ala Phe Gln Leu Pro Gly

355

360

365

Asp Ala Arg Val Arg Ile Ser Leu Asp Thr Glu Leu Thr Met Val Arg

370

375

380

Glu Asp Asn Phe Asp Gly Val Asp Arg Thr His Lys Asn Trp Arg Arg

385

390

395

400

Thr Asp Ile Gly Val Asp Trp Pro Phe Lys Gln Leu Asp Asp Lys Asp

405

410

415

Ile Cys Arg Phe Pro Tyr Ala Val Leu Glu Val Lys Leu Gln Thr Gln

420

425

430

Leu Gly Gln Glu Pro Pro Glu Trp Val Arg Glu Leu Val Gly Ser His

435

440

445

Leu Val Glu Pro Val Pro Lys Phe Ser Lys Phe Ile His Gly Val Ala

450

455

460

Thr Leu Leu Asn Asp Lys Val Asp Ser Ile Pro Phe Trp Leu Pro Gln

465

470

475

480

Met Asp Val Asp Ile Arg Lys Pro Pro Leu Pro Thr Asn Ile Glu Ile

485

490

495

Thr Arg Pro Gly Arg Ser Asp Asn Glu Asp Asn Asp Phe Asp Glu Asp

500

505

510

Asp Glu Asp Asp Ala Ala Leu Val Ala Ala Met Thr Asn Ala Pro Gly

515

520

525

Asn Ser Leu Asp Ile Glu Glu Ser Val Gly Tyr Gly Ala Thr Ser Ala

530

535

540

Pro Thr Ser Asn Thr Asn His Val Val Glu Ser Ala Asn Ala Ala Tyr

545

550

555

560

Tyr Gln Arg Lys Ile Arg Asn Ala Glu Asn Pro Ile Ser Lys Lys Tyr

565

570

575

Tyr Glu Ile Val Ala Phe Phe Asp His Tyr Phe Asn Gly Asp Gln Ile

580

585

590

Ser Lys Ile Pro Lys Gly Thr Thr Phe Asp Thr Gln Ile Arg Ala Pro

595

600

605

Pro Glu Arg Arg Tyr Val Cys Gln Phe Val Trp Asn Gln Lys Phe Thr

610

615

620

Leu Pro Leu Lys Glu Pro Thr Cys Leu Gly Cys Pro Ser Arg Tyr Cys

625

630

635

640

Trp Ala Val Ser Pro Leu Leu Tyr

645

<210> 7

<211> 390

<212> DNA

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(387)

<400> 7

atg tct tca gca cca tta tta caa aga aca cct ggg aaa aag atc gct 48
 Met Ser Ser Ala Pro Leu Leu Gln Arg Thr Pro Gly Lys Lys Ile Ala
 1 5 10 15

ttg ccc aca cga gtt gag cca aaa gtg ttc ttt gcc aat gag cgt acc 96
 Leu Pro Thr Arg Val Glu Pro Lys Val Phe Phe Ala Asn Glu Arg Thr
 20 25 30

ttt ttg tcg tgg ttg aac ttt aca gtt atg ctg gga ggc ctt ggt gta 144
 Phe Leu Ser Trp Leu Asn Phe Thr Val Met Leu Gly Gly Leu Gly Val
 35 40 45

ggt tta ctg aat ttt ggt gac aag ata ggt agg gtc agt gca gga cta 192
 Gly Leu Leu Asn Phe Gly Asp Lys Ile Gly Arg Val Ser Ala Gly Leu
 50 55 60

ttt act ttt gtt gcc atg ggt aca atg ata tac gcg ctt gta aca tac 240
 Phe Thr Phe Val Ala Met Gly Thr Met Ile Tyr Ala Leu Val Thr Tyr
 65 70 75 80

cac tgg aga gct gct gcg att aga cgt aga gga tca ggt cct tat gat 288
 His Trp Arg Ala Ala Ala Ile Arg Arg Arg Gly Ser Gly Pro Tyr Asp
 85 90 95

gac aga ttg ggg ccc act ttg ttg tgc ttt ttc tta ttg gtt gct gtc 336
 Asp Arg Leu Gly Pro Thr Leu Leu Cys Phe Phe Leu Leu Val Ala Val
 100 105 110

att atc aac ttt ata tta aga ttg aag tac aat gac gct aac act aag 384

Ile Ile Asn Phe Ile Leu Arg Leu Lys Tyr Asn Asp Ala Asn Thr Lys

115

120

125

tta tga

390

Leu

<210> 8

<211> 129

<212> PRT

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 8

Met Ser Ser Ala Pro Leu Leu Gln Arg Thr Pro Gly Lys Lys Ile Ala

1

5

10

15

Leu Pro Thr Arg Val Glu Pro Lys Val Phe Phe Ala Asn Glu Arg Thr

20

25

30

Phe Leu Ser Trp Leu Asn Phe Thr Val Met Leu Gly Gly Leu Gly Val

35

40

45

Gly Leu Leu Asn Phe Gly Asp Lys Ile Gly Arg Val Ser Ala Gly Leu

50

55

60

Phe Thr Phe Val Ala Met Gly Thr Met Ile Tyr Ala Leu Val Thr Tyr

65

70

75

80

His Trp Arg Ala Ala Ala Ile Arg Arg Arg Gly Ser Gly Pro Tyr Asp

85

90

95

Asp Arg Leu Gly Pro Thr Leu Leu Cys Phe Phe Leu Leu Val Ala Val

100

105

110

Ile Ile Asn Phe Ile Leu Arg Leu Lys Tyr Asn Asp Ala Asn Thr Lys

115

120

125

Leu

<210> 9

<211> 2025

<212> DNA

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(2022)

<400> 9

atg gtt gta gtg ggt aag agt gaa gtg cgc aat gta agc atg agt agg 48

Met Val Val Val Gly Lys Ser Glu Val Arg Asn Val Ser Met Ser Arg

1

5

10

15

ccg aag aag aaa tca ttg att gcc atc ctg tgc acc tgt gtt ttg ttt 96

Pro Lys Lys Lys Ser Leu Ile Ala Ile Leu Ser Thr Cys Val Leu Phe

20

25

30

ttc ctc gtg ttt ata att ggt gct aaa ttt caa tat gtt tcc gtt ttc 144
 Phe Leu Val Phe Ile Ile Gly Ala Lys Phe Gln Tyr Val Ser Val Phe
 35 40 45

tcc aaa ttc tta gat gac agg ggg gac aac gag tca ctt caa ttg ctc 192
 Ser Lys Phe Leu Asp Asp Arg Gly Asp Asn Glu Ser Leu Gln Leu Leu
 50 55 60

aat gac ata gaa ttt aca agg cta gga ctg aca cct agg gag cca gta 240
 Asn Asp Ile Glu Phe Thr Arg Leu Gly Leu Thr Pro Arg Glu Pro Val
 65 70 75 80

att atc aaa gac gta aag aca ggg aag gag aga aaa tta cat gga cgg 288
 Ile Ile Lys Asp Val Lys Thr Gly Lys Glu Arg Lys Leu His Gly Arg
 85 90 95

ttc ctt cat att acc gat att cat cct gac cct tat tat gtg gaa gga 336
 Phe Leu His Ile Thr Asp Ile His Pro Asp Pro Tyr Tyr Val Glu Gly
 100 105 110

agc tct att gat gca gtt tgt cac aca gga aaa cca agc aaa aaa aag 384
 Ser Ser Ile Asp Ala Val Cys His Thr Gly Lys Pro Ser Lys Lys Lys
 115 120 125

gat gtg gca ccc aag ttt ggg aag gca atg tct gga tgt gat tct ccc 432
 Asp Val Ala Pro Lys Phe Gly Lys Ala Met Ser Gly Cys Asp Ser Pro
 130 135 140

gtt att tta atg gaa gaa act ctg aga tgg att aaa gaa aat ctt aga 480

Val Ile Leu Met Glu Glu Thr Leu Arg Trp Ile Lys Glu Asn Leu Arg

145 150 155 160

gat aag att gat ttt gtc att tgg acg ggt gat aat atc aga cat gac 528

Asp Lys Ile Asp Phe Val Ile Trp Thr Gly Asp Asn Ile Arg His Asp

165 170 175

aat gac cgg aaa cat cca aga aca gaa gca caa att ttt gat atg aac 576

Asn Asp Arg Lys His Pro Arg Thr Glu Ala Gln Ile Phe Asp Met Asn

180 185 190

aat atc gtt gct gat aaa atg aca gaa tta ttt agt gct ggc aat gaa 624

Asn Ile Val Ala Asp Lys Met Thr Glu Leu Phe Ser Ala Gly Asn Glu

195 200 205

gaa gat cca aga gat ttt gat gtg tct gtc att cca agt ctt gga aac 672

Glu Asp Pro Arg Asp Phe Asp Val Ser Val Ile Pro Ser Leu Gly Asn

210 215 220

aat gat gtc ttt cca cat aac atg ttt gca cta gga cca act cta caa 720

Asn Asp Val Phe Pro His Asn Met Phe Ala Leu Gly Pro Thr Leu Gln

225 230 235 240

act aga gaa tat tat agg att tgg aaa aat ttt gtt ccg cag cag cag 768

Thr Arg Glu Tyr Tyr Arg Ile Trp Lys Asn Phe Val Pro Gln Gln Gln

245 250 255

caa aga act ttt gat agg agt gct tca ttt ttg act gaa gtt att cca 816

Gln Arg Thr Phe Asp Arg Ser Ala Ser Phe Leu Thr Glu Val Ile Pro

260

265

270

ggg aag ctt gct gtc ctg tca att aac acg ctg tac tta ttc aag gcc 864

Gly Lys Leu Ala Val Leu Ser Ile Asn Thr Leu Tyr Leu Phe Lys Ala

275

280

285

aat ccg tta gtt gac aat tgt aat tca aaa aaa gaa cca ggt tac caa 912

Asn Pro Leu Val Asp Asn Cys Asn Ser Lys Lys Glu Pro Gly Tyr Gln

290

295

300

ctt tta ctt tgg ttc ggt tat gta tta gaa gaa cta agg agt agg gga 960

Leu Leu Leu Trp Phe Gly Tyr Val Leu Glu Glu Leu Arg Ser Arg Gly

305

310

315

320

atg aaa gta tgg tta agt gga cat gta cct cca atc gca aaa aat ttc 1008

Met Lys Val Trp Leu Ser Gly His Val Pro Pro Ile Ala Lys Asn Phe

325

330

335

gat cag tcg tgc tac gat aag ttc acg cta tgg act cac gaa tac agg 1056

Asp Gln Ser Cys Tyr Asp Lys Phe Thr Leu Trp Thr His Glu Tyr Arg

340

345

350

gat ata atc att gga gga tta tac ggt cac atg aat att gac cac ttc 1104

Asp Ile Ile Ile Gly Gly Leu Tyr Gly His Met Asn Ile Asp His Phe

355

360

365

atc cca acg gat ggt aaa aaa gct aga aaa tcg tta ttg aaa gcc atg 1152

Ile Pro Thr Asp Gly Lys Lys Ala Arg Lys Ser Leu Leu Lys Ala Met

370

375

380

gag caa tcc act cgt gtt caa caa gga gaa gac agt aat gaa gag gac 1200

Glu Gln Ser Thr Arg Val Gln Gln Gly Glu Asp Ser Asn Glu Glu Asp

385

390

395

400

gaa gaa act gaa ttg aat aga att ctg gat cac gct atg gcg gca aaa 1248

Glu Glu Thr Glu Leu Asn Arg Ile Leu Asp His Ala Met Ala Ala Lys

405

410

415

gaa gtt ttt tta atg gga gcg aaa cca tct aac aaa gaa gca tat atg 1296

Glu Val Phe Leu Met Gly Ala Lys Pro Ser Asn Lys Glu Ala Tyr Met

420

425

430

aac acc gtc cgc gac aca tac tat cgg aaa gtg tgg aat aag ctg gaa 1344

Asn Thr Val Arg Asp Thr Tyr Tyr Arg Lys Val Trp Asn Lys Leu Glu

435

440

445

aga gtg gat gaa aaa aat gtt gaa aat gag aag aaa aag aaa gaa aag 1392

Arg Val Asp Glu Lys Asn Val Glu Asn Glu Lys Lys Lys Lys Glu Lys

450

455

460

aag gac aaa aaa aag aaa aag cca atc act aga aaa gag ctc att gaa 1440

Lys Asp Lys Lys Lys Lys Lys Pro Ile Thr Arg Lys Glu Leu Ile Glu

465

470

475

480

cgc tat tcc att gtg aac ata ggt ggt tca gtc att cca act ttc aat 1488

Arg Tyr Ser Ile Val Asn Ile Gly Gly Ser Val Ile Pro Thr Phe Asn

485

490

495

cct tcc ttt agg atc tgg gaa tat aac atc acc gac ata gtg aat gac 1536

Pro Ser Phe Arg Ile Trp Glu Tyr Asn Ile Thr Asp Ile Val Asn Asp

500

505

510

tcc aat ttt gca gtt tcg gag tat aag ccc tgg gat gaa ttt ttc gag 1584

Ser Asn Phe Ala Val Ser Glu Tyr Lys Pro Trp Asp Glu Phe Phe Glu

515

520

525

tca cta aat aag att atg gaa gac tct ttg cta gaa gat gaa atg gac 1632

Ser Leu Asn Lys Ile Met Glu Asp Ser Leu Leu Glu Asp Glu Met Asp

530

535

540

agc agt aat atc gag gtt ggg atc aac cgc gag aag atg ggc gaa aag 1680

Ser Ser Asn Ile Glu Val Gly Ile Asn Arg Glu Lys Met Gly Glu Lys

545

550

555

560

aaa aac aag aag aaa aag aaa aat gac aag act atg cca att gag atg 1728

Lys Asn Lys Lys Lys Lys Lys Asn Asp Lys Thr Met Pro Ile Glu Met

565

570

575

cca gac aaa tac gaa ctc ggc cct gca tat gta ccg cag tta ttc act 1776

Pro Asp Lys Tyr Glu Leu Gly Pro Ala Tyr Val Pro Gln Leu Phe Thr

580

585

590

ccg acg cgt ttc gtc caa ttc tac gcc gac ttg gaa aaa atc aat caa 1824

Pro Thr Arg Phe Val Gln Phe Tyr Ala Asp Leu Glu Lys Ile Asn Gln

595

600

605

gaa tta cat aat tca ttt gtt gaa tct aag gat att ttc agg tat gag 1872

Glu Leu His Asn Ser Phe Val Glu Ser Lys Asp Ile Phe Arg Tyr Glu

610

615

620

ata gaa tat acc tca gac gag aaa cca tac tca atg gat tcg tta aca 1920

Ile Glu Tyr Thr Ser Asp Glu Lys Pro Tyr Ser Met Asp Ser Leu Thr

625

630

635

640

gta gga agt tat ttg gat ctt gca ggc aga tta tac gaa aac aaa cct 1968

Val Gly Ser Tyr Leu Asp Leu Ala Gly Arg Leu Tyr Glu Asn Lys Pro

645

650

655

gca tgg gaa aaa tac gtc gaa tgg tca ttt gcg tct tct gga tat aaa 2016

Ala Trp Glu Lys Tyr Val Glu Trp Ser Phe Ala Ser Ser Gly Tyr Lys

660

665

670

gat gat taa

2025

Asp Asp

<210> 10

<211> 674

<212> PRT

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 10

Met Val Val Val Gly Lys Ser Glu Val Arg Asn Val Ser Met Ser Arg

1

5

10

15

Pro Lys Lys Lys Ser Leu Ile Ala Ile Leu Ser Thr Cys Val Leu Phe

20

25

30

Phe Leu Val Phe Ile Ile Gly Ala Lys Phe Gln Tyr Val Ser Val Phe

35

40

45

Ser Lys Phe Leu Asp Asp Arg Gly Asp Asn Glu Ser Leu Gln Leu Leu

50

55

60

Asn Asp Ile Glu Phe Thr Arg Leu Gly Leu Thr Pro Arg Glu Pro Val

65

70

75

80

Ile Ile Lys Asp Val Lys Thr Gly Lys Glu Arg Lys Leu His Gly Arg

85

90

95

Phe Leu His Ile Thr Asp Ile His Pro Asp Pro Tyr Tyr Val Glu Gly

100

105

110

Ser Ser Ile Asp Ala Val Cys His Thr Gly Lys Pro Ser Lys Lys Lys

115

120

125

Asp Val Ala Pro Lys Phe Gly Lys Ala Met Ser Gly Cys Asp Ser Pro

130

135

140

Val Ile Leu Met Glu Glu Thr Leu Arg Trp Ile Lys Glu Asn Leu Arg

145

150

155

160

Asp Lys Ile Asp Phe Val Ile Trp Thr Gly Asp Asn Ile Arg His Asp

165

170

175

Asn Asp Arg Lys His Pro Arg Thr Glu Ala Gln Ile Phe Asp Met Asn

180

185

190

Asn Ile Val Ala Asp Lys Met Thr Glu Leu Phe Ser Ala Gly Asn Glu

195

200

205

Glu Asp Pro Arg Asp Phe Asp Val Ser Val Ile Pro Ser Leu Gly Asn

210

215

220

Asn Asp Val Phe Pro His Asn Met Phe Ala Leu Gly Pro Thr Leu Gln

225

230

235

240

Thr Arg Glu Tyr Tyr Arg Ile Trp Lys Asn Phe Val Pro Gln Gln Gln

245

250

255

Gln Arg Thr Phe Asp Arg Ser Ala Ser Phe Leu Thr Glu Val Ile Pro

260

265

270

Gly Lys Leu Ala Val Leu Ser Ile Asn Thr Leu Tyr Leu Phe Lys Ala

275

280

285

Asn Pro Leu Val Asp Asn Cys Asn Ser Lys Lys Glu Pro Gly Tyr Gln

290

295

300

Leu Leu Leu Trp Phe Gly Tyr Val Leu Glu Glu Leu Arg Ser Arg Gly

305

310

315

320

Met Lys Val Trp Leu Ser Gly His Val Pro Pro Ile Ala Lys Asn Phe
 325 330 335

Asp Gln Ser Cys Tyr Asp Lys Phe Thr Leu Trp Thr His Glu Tyr Arg
 340 345 350

Asp Ile Ile Ile Gly Gly Leu Tyr Gly His Met Asn Ile Asp His Phe
 355 360 365

Ile Pro Thr Asp Gly Lys Lys Ala Arg Lys Ser Leu Leu Lys Ala Met
 370 375 380

Glu Gln Ser Thr Arg Val Gln Gln Gly Glu Asp Ser Asn Glu Glu Asp
 385 390 395 400

Glu Glu Thr Glu Leu Asn Arg Ile Leu Asp His Ala Met Ala Ala Lys
 405 410 415

Glu Val Phe Leu Met Gly Ala Lys Pro Ser Asn Lys Glu Ala Tyr Met
 420 425 430

Asn Thr Val Arg Asp Thr Tyr Tyr Arg Lys Val Trp Asn Lys Leu Glu
 435 440 445

Arg Val Asp Glu Lys Asn Val Glu Asn Glu Lys Lys Lys Lys Glu Lys
 450 455 460

Lys Asp Lys Lys Lys Lys Lys Pro Ile Thr Arg Lys Glu Leu Ile Glu
 465 470 475 480

Arg Tyr Ser Ile Val Asn Ile Gly Gly Ser Val Ile Pro Thr Phe Asn
 485 490 495

Pro Ser Phe Arg Ile Trp Glu Tyr Asn Ile Thr Asp Ile Val Asn Asp
 500 505 510

Ser Asn Phe Ala Val Ser Glu Tyr Lys Pro Trp Asp Glu Phe Phe Glu
 515 520 525

Ser Leu Asn Lys Ile Met Glu Asp Ser Leu Leu Glu Asp Glu Met Asp
 530 535 540

Ser Ser Asn Ile Glu Val Gly Ile Asn Arg Glu Lys Met Gly Glu Lys
 545 550 555 560

Lys Asn Lys Lys Lys Lys Lys Asn Asp Lys Thr Met Pro Ile Glu Met
 565 570 575

Pro Asp Lys Tyr Glu Leu Gly Pro Ala Tyr Val Pro Gln Leu Phe Thr
 580 585 590

Pro Thr Arg Phe Val Gln Phe Tyr Ala Asp Leu Glu Lys Ile Asn Gln
 595 600 605

Glu Leu His Asn Ser Phe Val Glu Ser Lys Asp Ile Phe Arg Tyr Glu
 610 615 620

Ile Glu Tyr Thr Ser Asp Glu Lys Pro Tyr Ser Met Asp Ser Leu Thr

625

630

635

640

Val Gly Ser Tyr Leu Asp Leu Ala Gly Arg Leu Tyr Glu Asn Lys Pro

645

650

655

Ala Trp Glu Lys Tyr Val Glu Trp Ser Phe Ala Ser Ser Gly Tyr Lys

660

665

670

Asp Asp

<210> 11

<211> 405

<212> DNA

<213> Rattus rattus

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(402)

<400> 11

atg gcc gag cag tca gac aag gat gtg aag tac tac act ctg gag gag 48

Met Ala Glu Gln Ser Asp Lys Asp Val Lys Tyr Tyr Thr Leu Glu Glu

1

5

10

15

att cag aag cac aaa gac agc aag agc acc tgg gtg atc cta cat cat 96

Ile Gln Lys His Lys Asp Ser Lys Ser Thr Trp Val Ile Leu His His

20

25

30

aag gtg tac gat ctg acc aag ttt ctc gaa gag cat cct ggt ggg gaa 144

Lys Val Tyr Asp Leu Thr Lys Phe Leu Glu Glu His Pro Gly Gly Glu

35

40

45

gaa gtc cta aga gag caa gct ggg ggt gat gct act gag aac ttt gag 192

Glu Val Leu Arg Glu Gln Ala Gly Gly Asp Ala Thr Glu Asn Phe Glu

50

55

60

gac gtc ggg cac tct acg gat gca cga gaa ctg tcc aaa aca tac atc 240

Asp Val Gly His Ser Thr Asp Ala Arg Glu Leu Ser Lys Thr Tyr Ile

65

70

75

80

atc ggg gag ctc cat cca gat gac aga tca aag ata gcc aag cct tcg 288

Ile Gly Glu Leu His Pro Asp Asp Arg Ser Lys Ile Ala Lys Pro Ser

85

90

95

gaa acc ctt atc act act gtc gag tct aat tcc agt tgg tgg acc aac 336

Glu Thr Leu Ile Thr Thr Val Glu Ser Asn Ser Ser Trp Trp Thr Asn

100

105

110

tgg gtg atc cca gcc atc tca gcc ctg gtg gta gct ctg atg tat cgc 384

Trp Val Ile Pro Ala Ile Ser Ala Leu Val Val Ala Leu Met Tyr Arg

115

120

125

ctc tac atg gca gaa gat taa

405

Leu Tyr Met Ala Glu Asp

130

<210> 12

<211> 134

<212> PRT

<213> Rattus rattus

<400> 12

Met Ala Glu Gln Ser Asp Lys Asp Val Lys Tyr Tyr Thr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Ile Gln Lys His Lys Asp Ser Lys Ser Thr Trp Val Ile Leu His His

20 25 30

Lys Val Tyr Asp Leu Thr Lys Phe Leu Glu Glu His Pro Gly Gly Glu

35 40 45

Glu Val Leu Arg Glu Gln Ala Gly Gly Asp Ala Thr Glu Asn Phe Glu

50 55 60

Asp Val Gly His Ser Thr Asp Ala Arg Glu Leu Ser Lys Thr Tyr Ile

65 70 75 80

Ile Gly Glu Leu His Pro Asp Asp Arg Ser Lys Ile Ala Lys Pro Ser

85 90 95

Glu Thr Leu Ile Thr Thr Val Glu Ser Asn Ser Ser Trp Trp Thr Asn

100 105 110

Trp Val Ile Pro Ala Ile Ser Ala Leu Val Val Ala Leu Met Tyr Arg

115

120

125

Leu Tyr Met Ala Glu Asp

130

<210> 13

<211> 363

<212> DNA

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 13

atg cct aaa gtt tac agt tac caa gaa gtt gcc gaa cac aat ggc cca 48

Met Pro Lys Val Tyr Ser Tyr Gln Glu Val Ala Glu His Asn Gly Pro

1

5

10

15

gaa aat ttc tgg att atc atc gat gac aaa gtt tac gat gtt tct caa 96

Glu Asn Phe Trp Ile Ile Ile Asp Asp Lys Val Tyr Asp Val Ser Gln

20

25

30

ttc aaa gat gaa cat cca ggt ggt gat gaa att ata atg gat ttg ggt 144

Phe Lys Asp Glu His Pro Gly Gly Asp Glu Ile Ile Met Asp Leu Gly

35

40

45

gga caa gat gct aca gaa agc ttt gtc gat atc ggt cat tct gac gaa 192
 Gly Gln Asp Ala Thr Glu Ser Phe Val Asp Ile Gly His Ser Asp Glu

50

55

60

gca ttg aga cta ctg aaa ggt tta tac att ggt gac gtt gac aag acc 240
 Ala Leu Arg Leu Leu Lys Gly Leu Tyr Ile Gly Asp Val Asp Lys Thr

65

70

75

80

agt gag cgc gtt tct gtg gaa aag gta tct acc tct gaa aac caa agt 288
 Ser Glu Arg Val Ser Val Glu Lys Val Ser Thr Ser Glu Asn Gln Ser

85

90

95

aaa ggt agt ggt aca ttg gtt gtc ata ttg gcc att tta atg cta ggt 336
 Lys Gly Ser Gly Thr Leu Val Val Ile Leu Ala Ile Leu Met Leu Gly

100

105

110

gtt gct tat tat ttg ttg aac gaa taa 363
 Val Ala Tyr Tyr Leu Leu Asn Glu

115

120

<210> 14

<211> 120

<212> PRT

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 14

Met Pro Lys Val Tyr Ser Tyr Gln Glu Val Ala Glu His Asn Gly Pro

1

5

10

15

Glu Asn Phe Trp Ile Ile Ile Asp Asp Lys Val Tyr Asp Val Ser Gln

20

25

30

Phe Lys Asp Glu His Pro Gly Gly Asp Glu Ile Ile Met Asp Leu Gly

35

40

45

Gly Gln Asp Ala Thr Glu Ser Phe Val Asp Ile Gly His Ser Asp Glu

50

55

60

Ala Leu Arg Leu Leu Lys Gly Leu Tyr Ile Gly Asp Val Asp Lys Thr

65

70

75

80

Ser Glu Arg Val Ser Val Glu Lys Val Ser Thr Ser Glu Asn Gln Ser

85

90

95

Lys Gly Ser Gly Thr Leu Val Val Ile Leu Ala Ile Leu Met Leu Gly

100

105

110

Val Ala Tyr Tyr Leu Leu Asn Glu

115

120

【図面の簡単な説明】

【図1】

出芽酵母 (*S.cerevisiae*) の野生株及び *p h m 4* ノックアウト株 ($\Delta P H M 4$) の細胞集団におけるリン (^{31}P) NMRスペクトルをNMRシステムで測定した結果を示す図である。

【図2】

出芽酵母 (*S.cerevisiae*) の野生株の細胞を ^{31}P -NMRによる1次元イメージングを行った結果を示す図である。

【図3】

GAL1プロモーターの下流にPHM4遺伝子を連結したプラスミドを形質転換したphm4ノックアウト株 (ΔPHM4 (gal1-10 PHM4))、出芽酵母 (*S.cerevisiae*) の野生株 (Wild type) 及びphm4ノックアウト株 (ΔPHM4) の細胞集団におけるポリリン酸量を図1と同様の方法で測定した結果を示す図である。

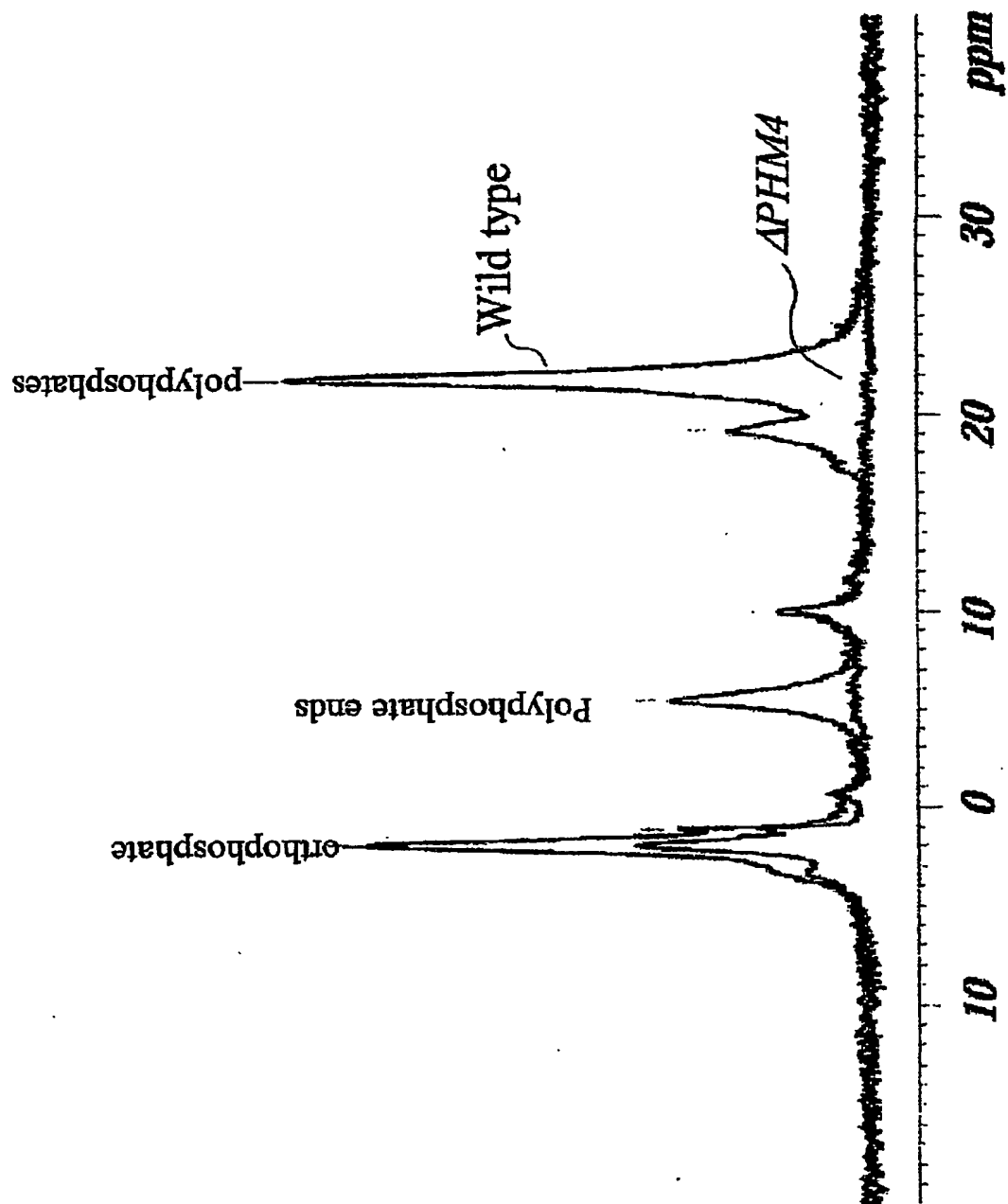
【図4】

出芽酵母 (*S.cerevisiae*) の野生株 (上段) とphm4ノックアウト株 (下段) とをそれぞれ1 mMの FeCl_3 を添加したYPD培地で培養し、得られたコロニーを ^1H -NMRにより測定した結果を示す図である。

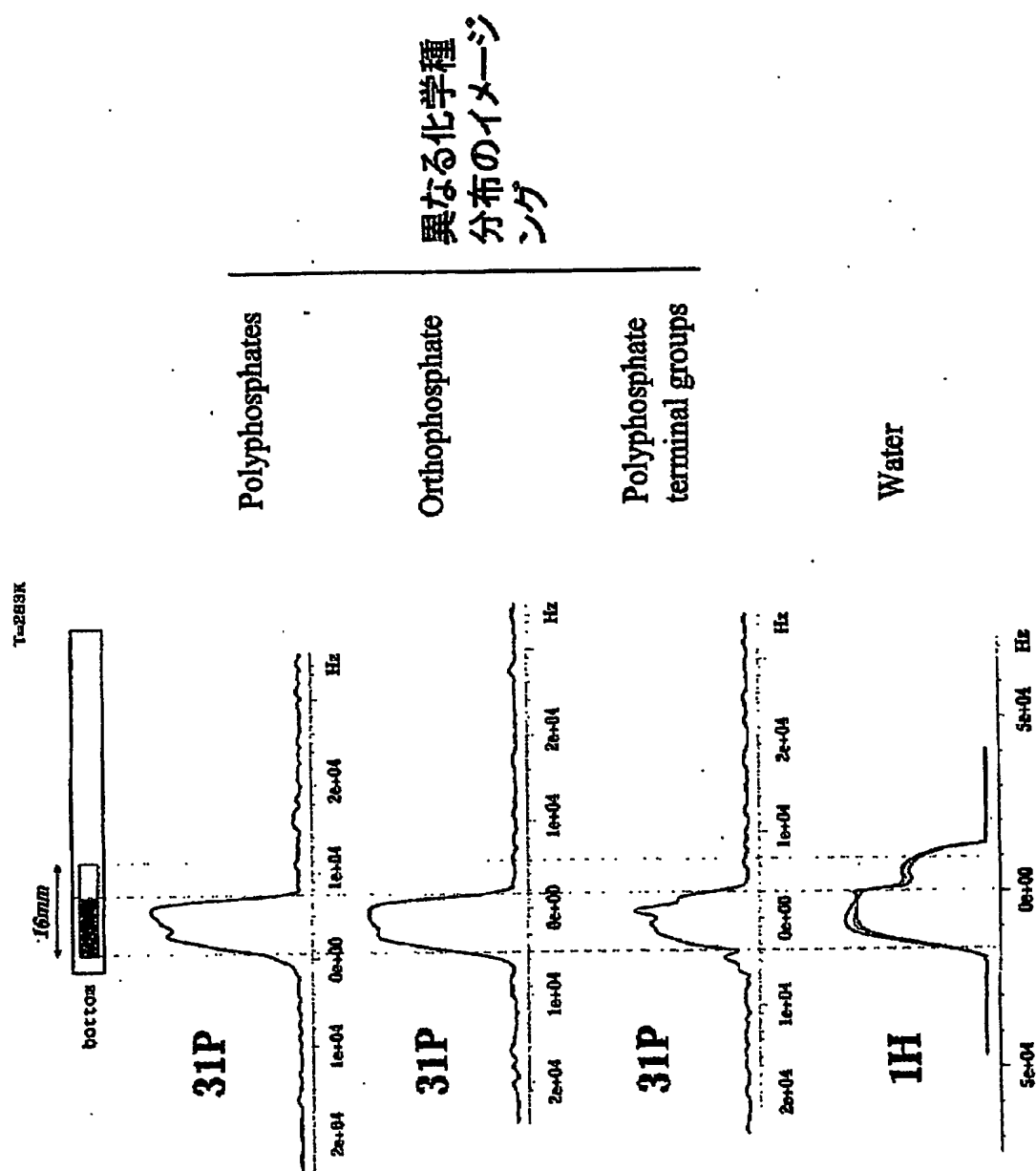
【書類名】

図面

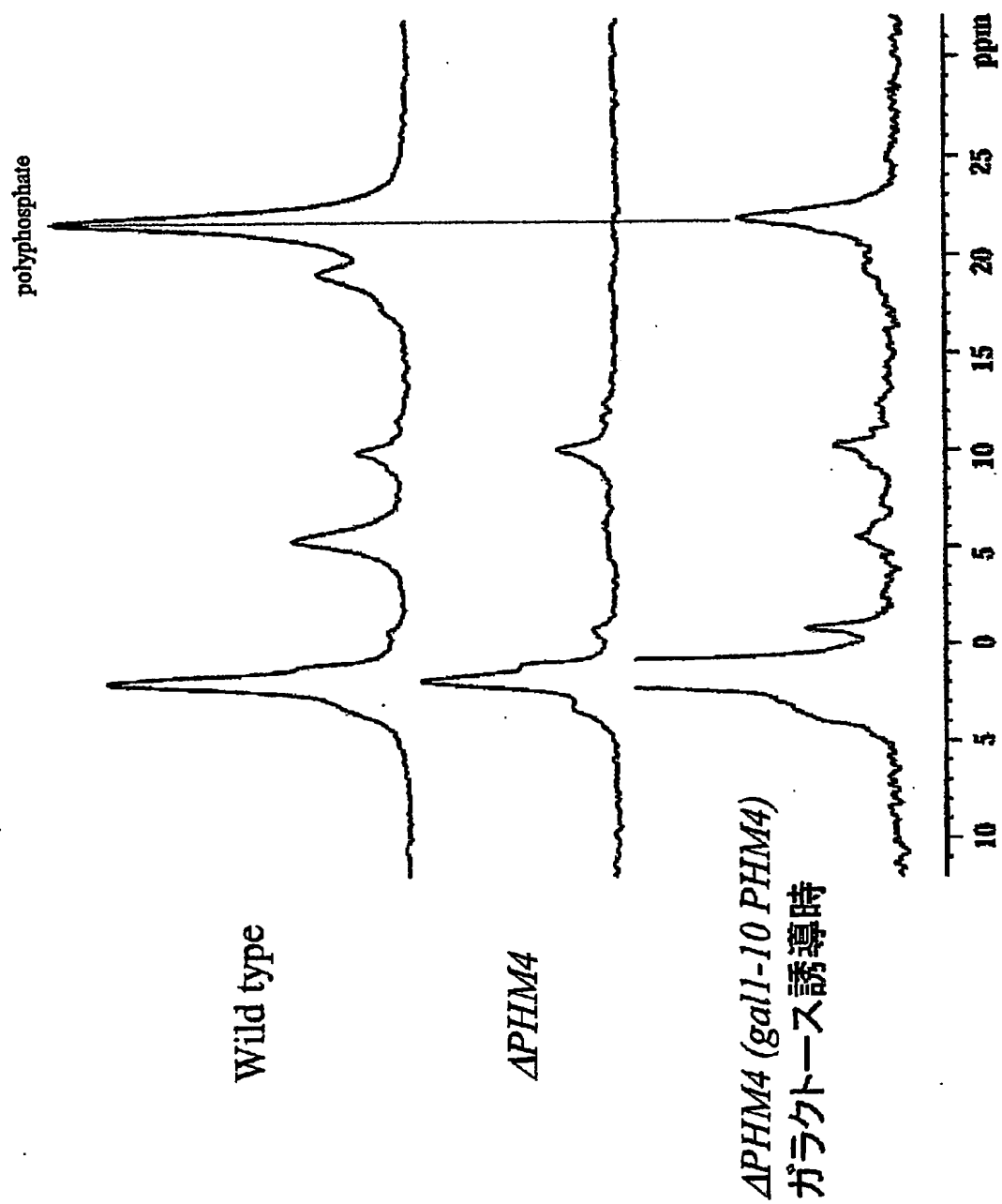
【図1】



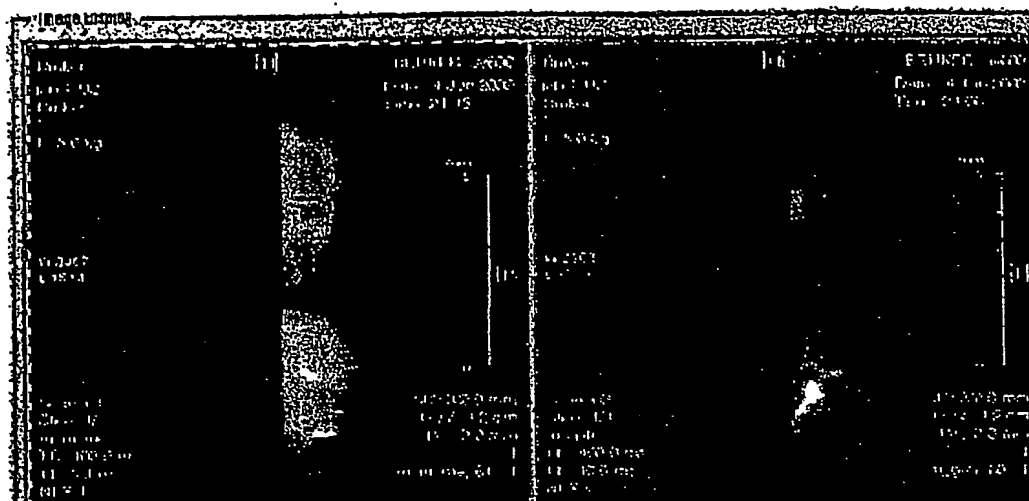
【図2】



【図3】



【図4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 遺伝子機能の解析における最も重要な発現プロファイル情報を安全かつ簡便に得ることができる技術、すなわち、遺伝子の発現量をリアルタイムにモニターすることができ、深部組織にも対応できるなど汎用性の高いインビボにおける非破壊的かつ高解像度の可視化技術を提供すること。

【解決手段】 NMRシグナルに変化を与えNMRによって計測可能な分子、例えばPHM遺伝子を培地条件や外界刺激等にレスポンスするプロモーターの下流に組み込んだプラスミドを導入し、深部組織内等のポリリン酸の発現量を ^{31}P -NMRで測定することにより、非破壊的かつリアルタイムにプロモーターの発現プロファイルを計測することができる。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [396020800]

1. 変更年月日	1998年 2月24日
[変更理由]	名称変更
住 所	埼玉県川口市本町4丁目1番8号
氏 名	科学技術振興事業団

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.